In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













Chapitre VI

Le système endomembranaire ou SEM

M me F . FOUKRACHE

Supports pédagogiques

- Fascicule 2
- Complément des fascicules 2 et 3
- Diaporama

Objectifs spécifiques

Objectif 1 - Citer les compartiments morphologiques du système endomembranaire

Objectif 2 - Citer leurs caractéristiques générales (aspects microscopiques, localisation dans certaines cellules spécialisées)

Objectif 3 - Etudier les caractéristiques chimiques et morpho fonctionnelles de chaque compartiment.

Objectif 4 - Décrire les modalités d'interactions possibles entre les compartiments du SEM et déduire la Notion de flux membranaires

Objectif 5 - Décrire quelques pathologies humaines liées au dysfonctionnement du SEM



Introduction

A – Le réticulum endoplasmique

Aspect ultrastructural

Aspect fonctionnel

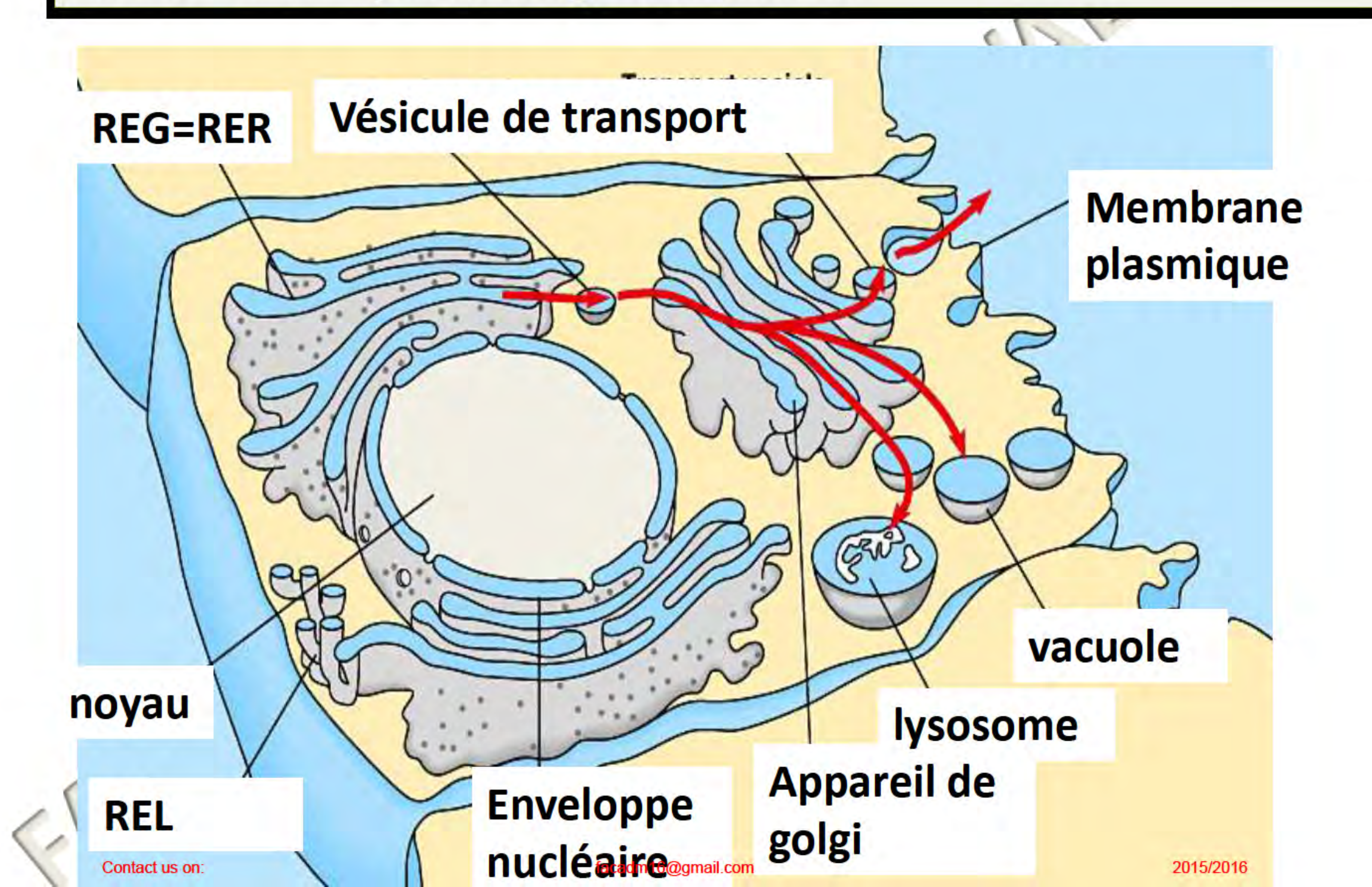
Objectif 1 - Citer les compartiments morphologiques du système endomembranaire

Le SEM

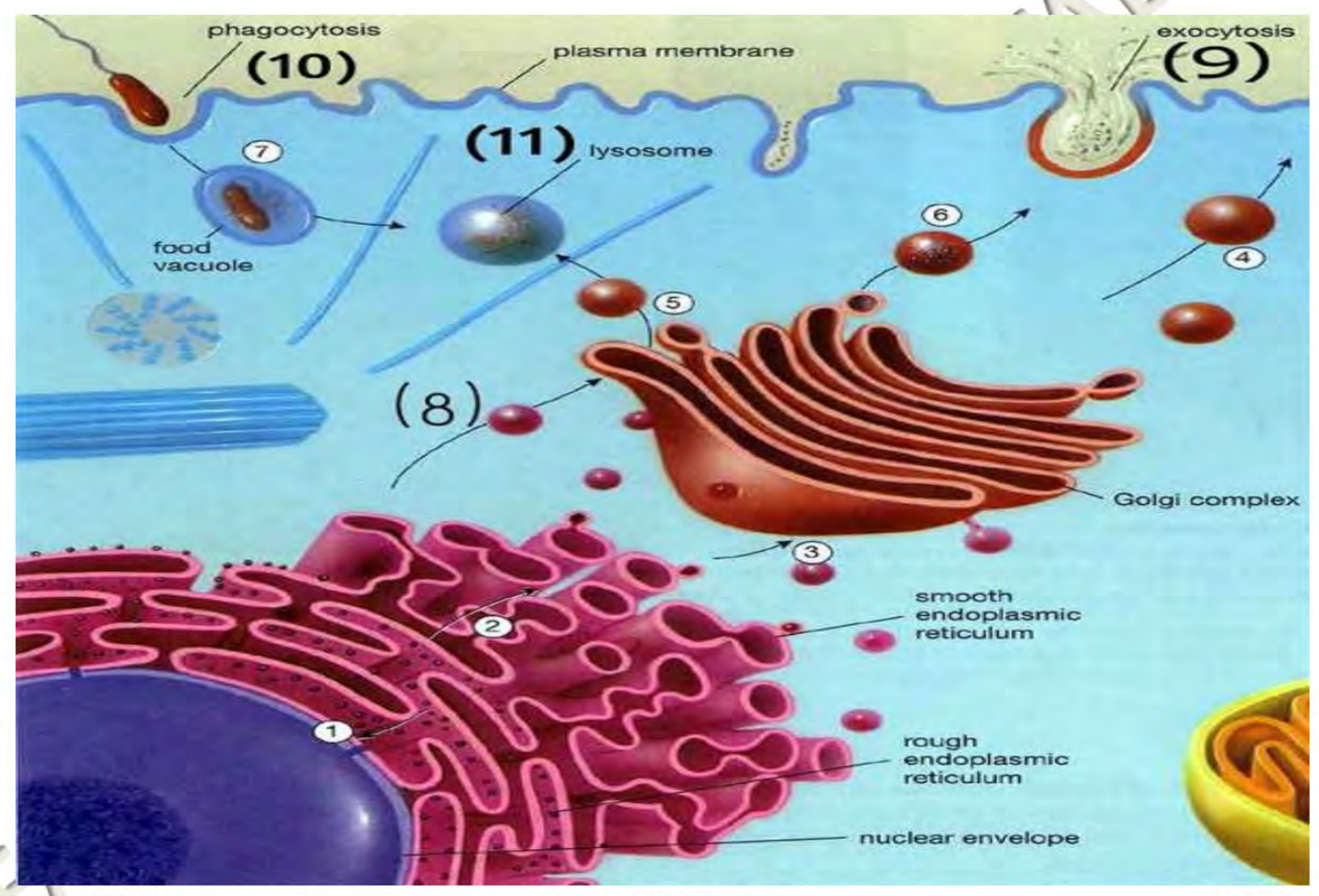
Réseau de membranes internes interconnectées divisant la cellule en compartiments fonctionnels et structurels

la Membrane nucléaire
le réticulum endoplasmique,
l'appareil de Golgi , les lysosomes,
les vacuoles, les vésicules et
des endosomes, le phagosome

Les cavités du SEM communiquent entre elles et avec le milieu extracellulaire par échange vésiculaires



Le phagosome est alimenté par les vésicules à hydrolases d 'origine golgienne chez les cellules phagocytaires



A / le réticulum endoplasmique

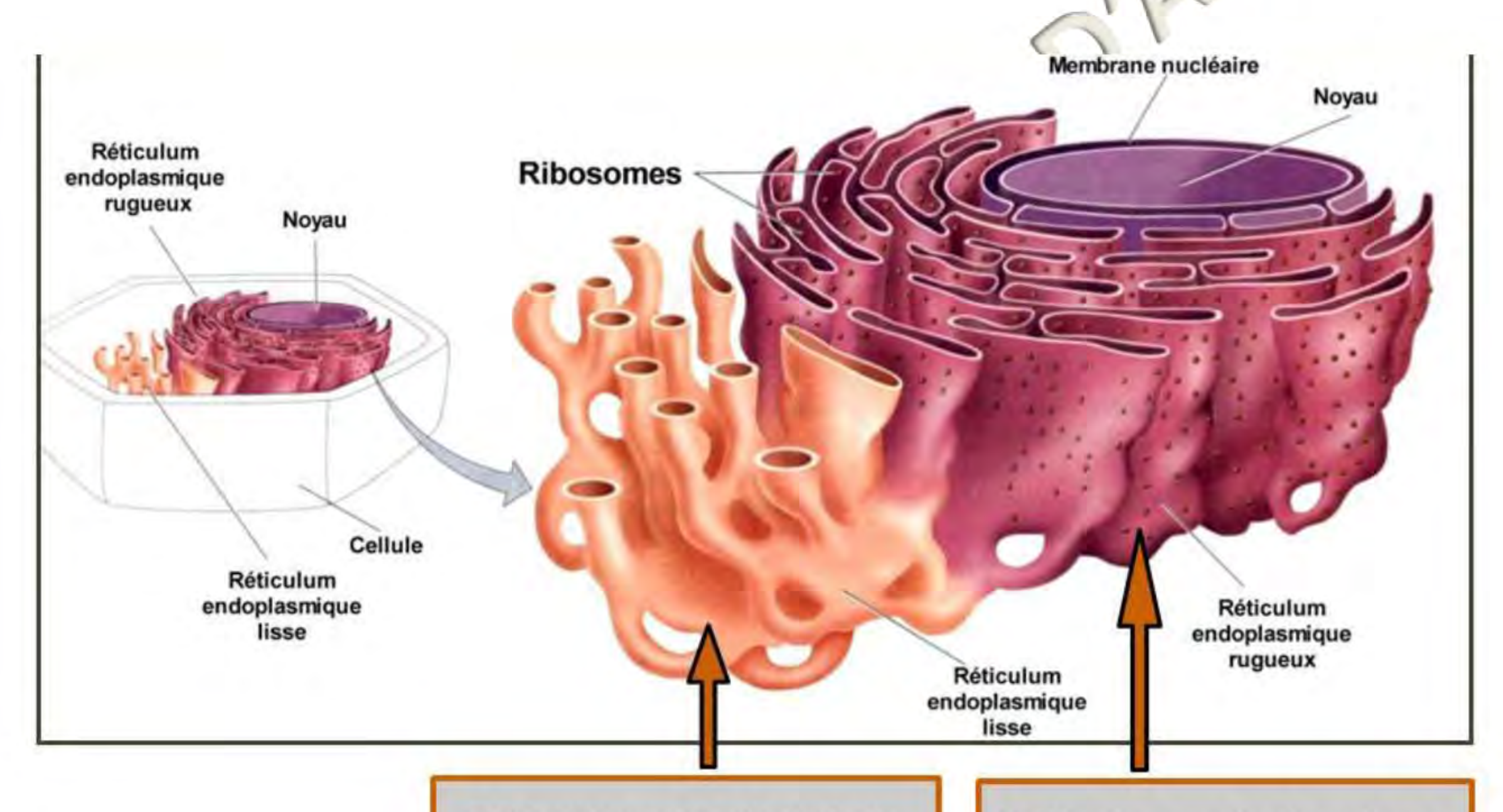
Objectif 2 - Citer les caractéristiques générales du Réticulum endoplasmique RE (aspects microscopiques, localisation dans certaines cellules spécialisées)

Le RE est un réseau étendu et complexe d'un assemblage de saccules et tubules délimités par une membrane unitaire

Réticulum endoplasmique rugueux (RER)ou granuleux (REG) = Ergastoplasme

Réticulum endoplasmique lisse(REL) ou réticulum agranulaire

Configuration du réseau ergastoplasmique



Réticulum endoplasmique lisse

Réticulum endoplasmique rugueux

Répartition cellulaire et tissulaire

REG

En continuité avec l'enveloppe nucléaire

Cellules embryonnaires
cellules à secrétions peptidiques
cellules mitotiques
cellules nerveuses

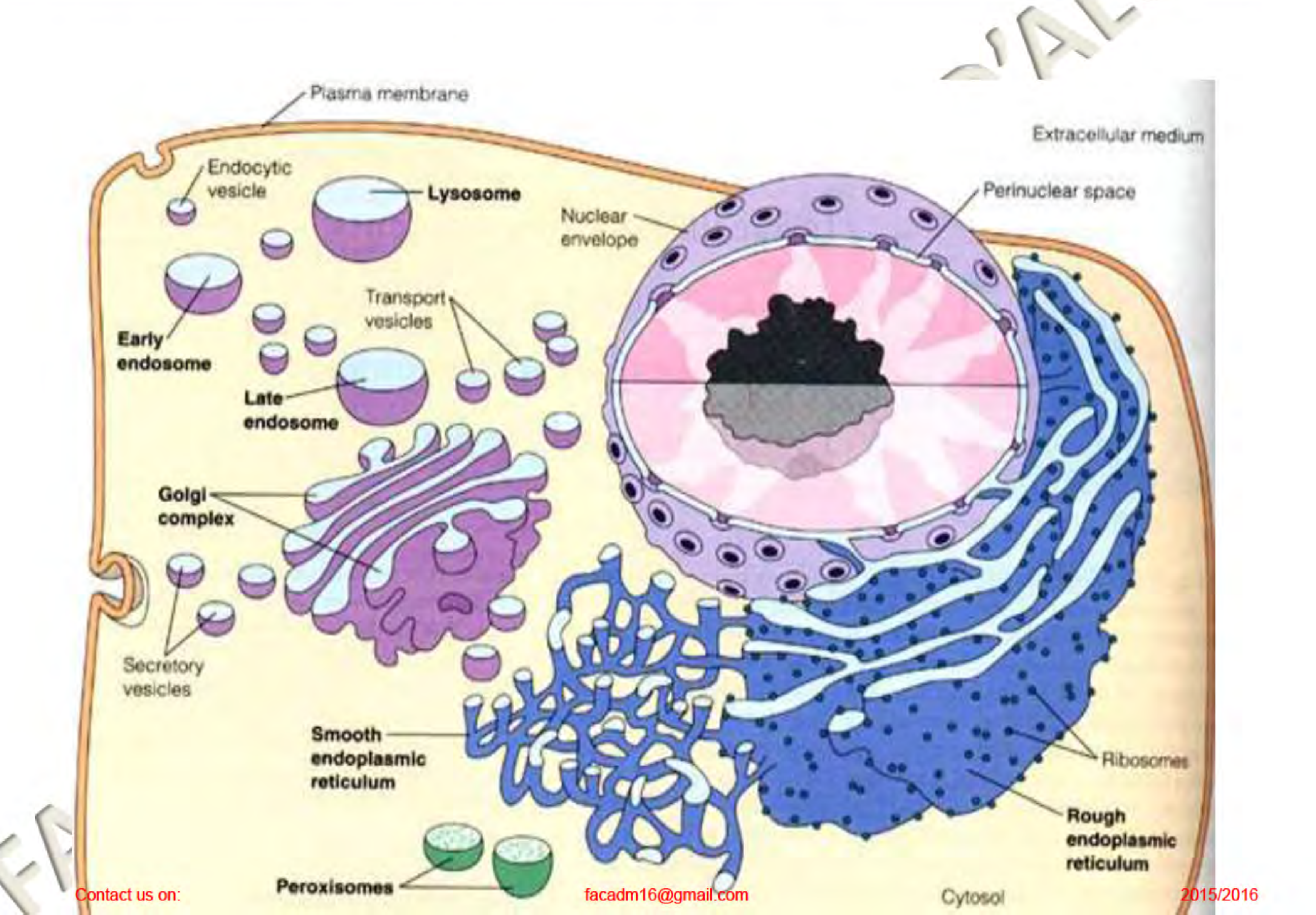
REL

En continuité avec le REG

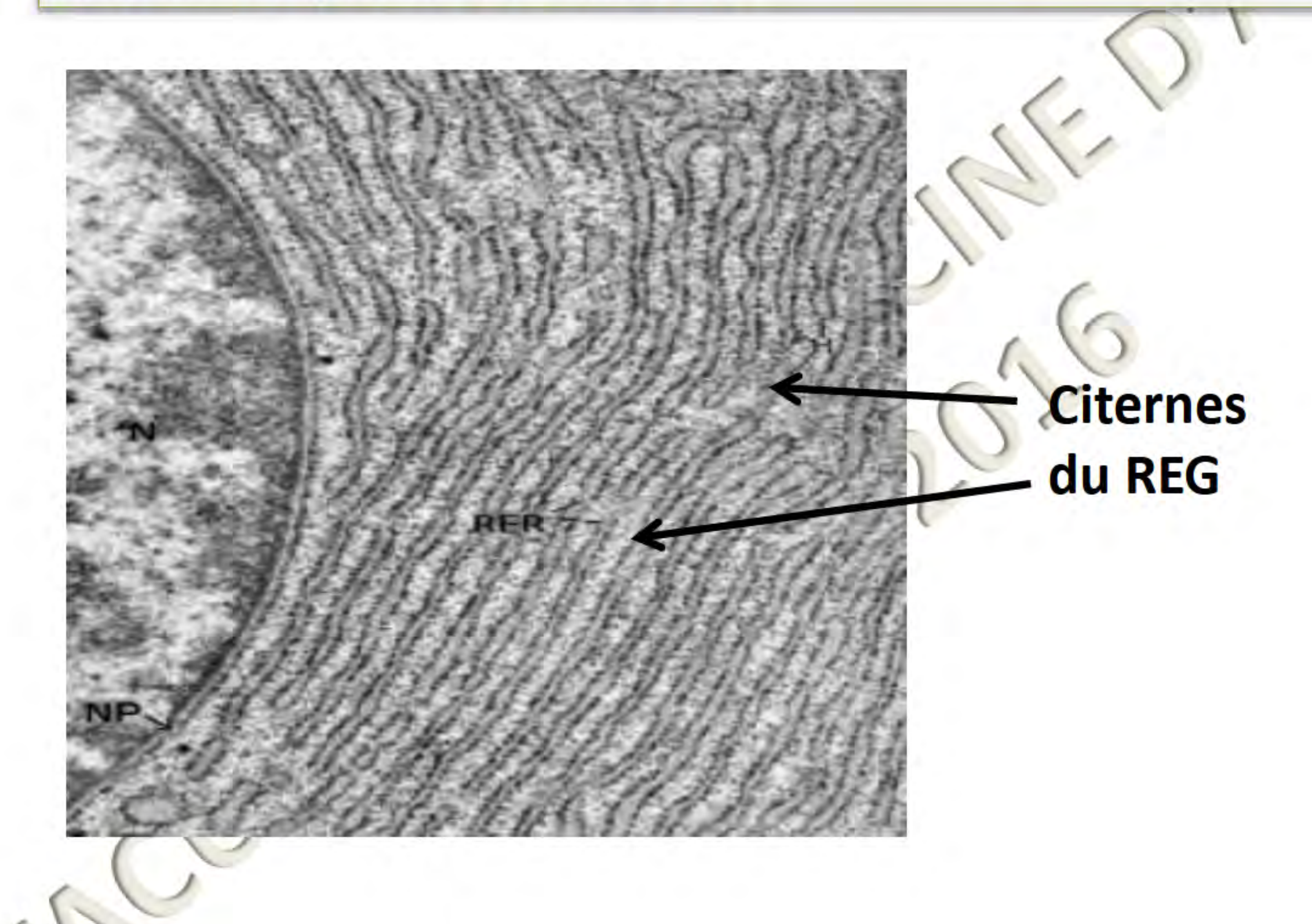
Cellules stéroïdes
adipocytes
hépatocytes

Cellules musculaires

Localisation cellulaire du réticulum endoplasmique



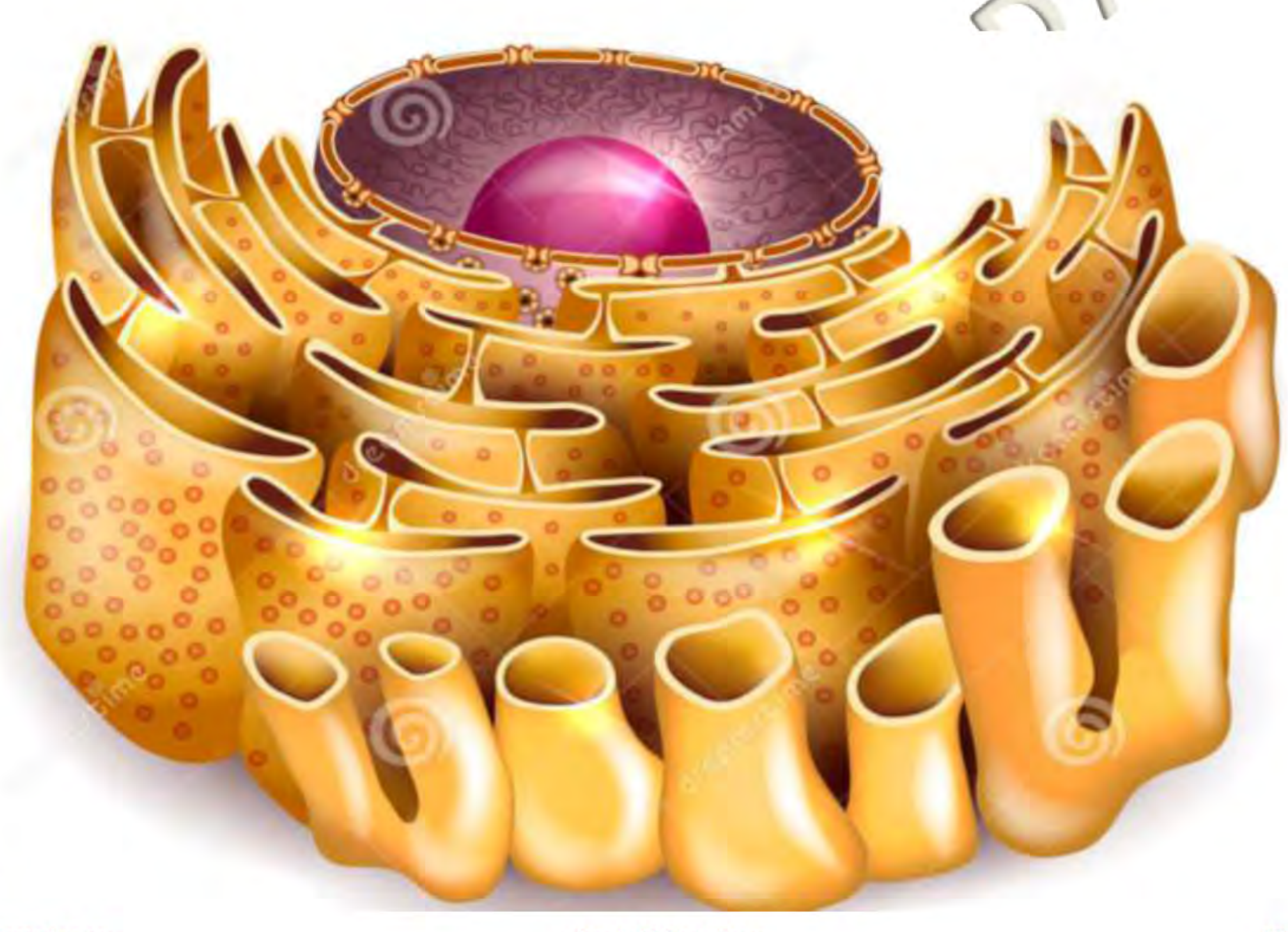
Observation microscopique de citernes de REG de cellule du pancréas exocrine



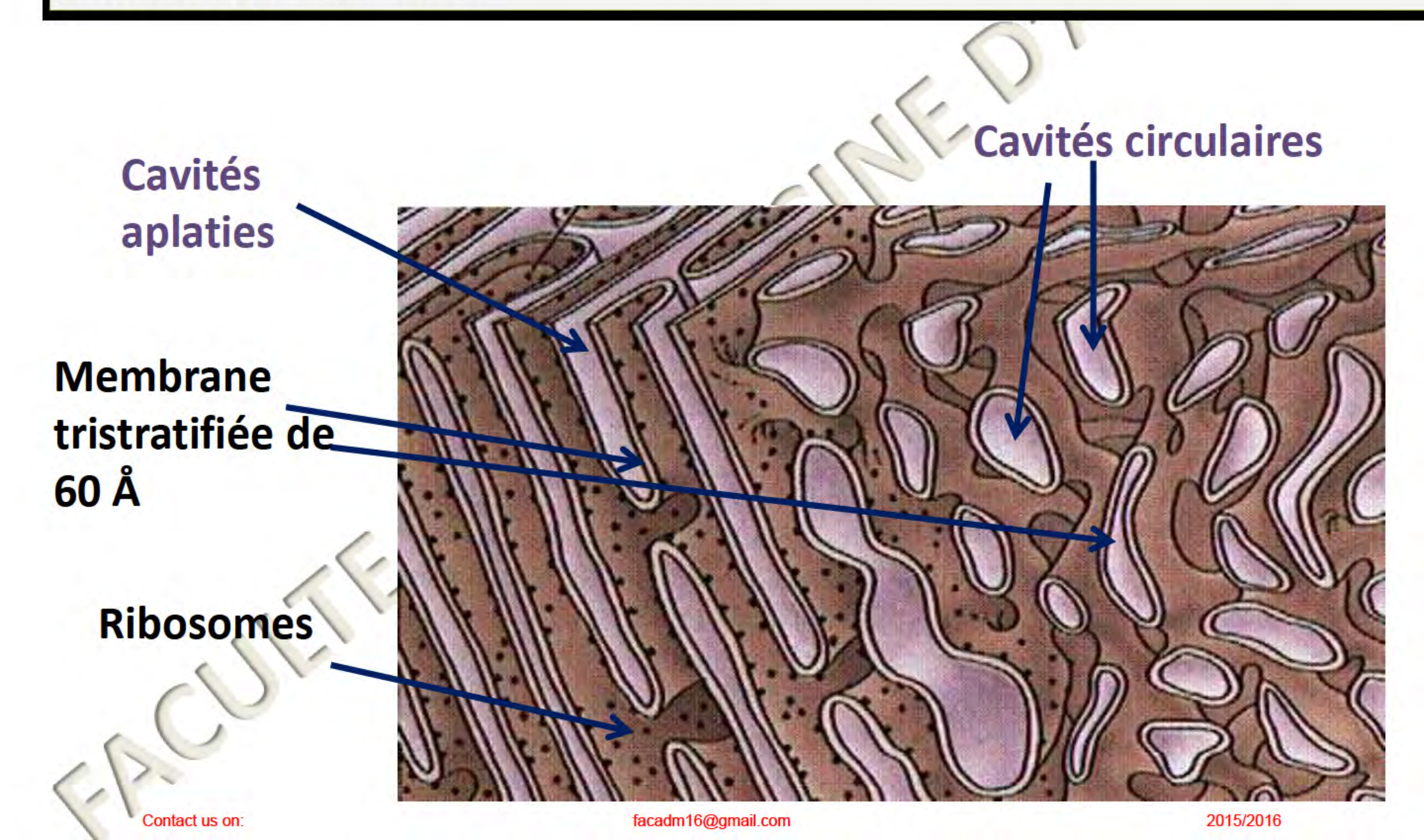
Caractéristiques ultrastructurales du REG

- Compartiments = Cavités / citernes aplaties
- Face cytosolique + ribosomes
- Membrane de 60 Å

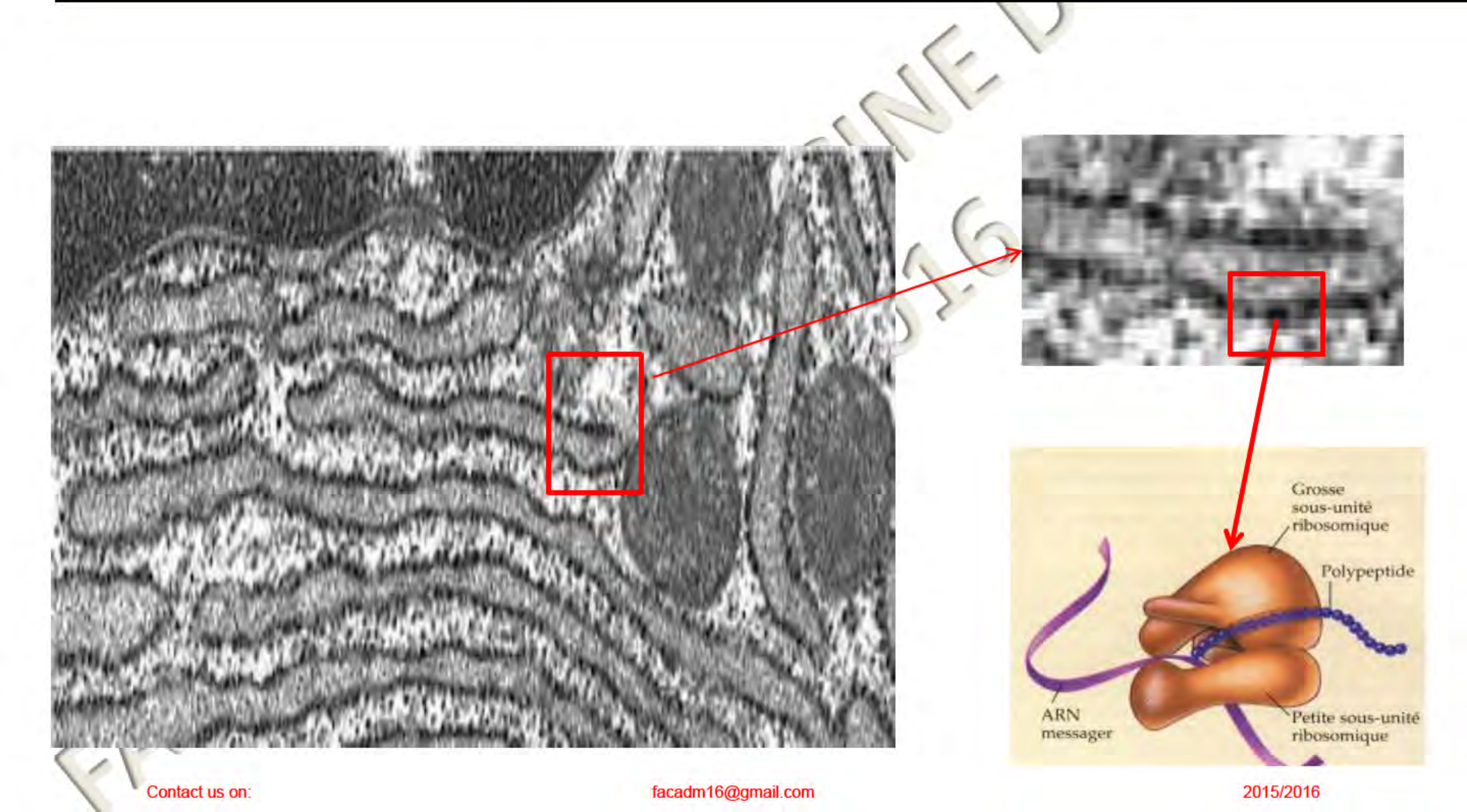
Le REG est une extension de l'enveloppe nucléaire



La face hyaloplasmique du REG est garnie de ribosomes alors que celle du REL est lisse



Dans les cellules à grande activité de synthèse protéique les citernes sont dilatées par l'accumulation de produits synthétisés



Caractéristiques ultrastructurales du REL

-Compartiments =réseau de tubules /cavités circulaires

-Face cytosolique lisse

-Membrane de 60 Å

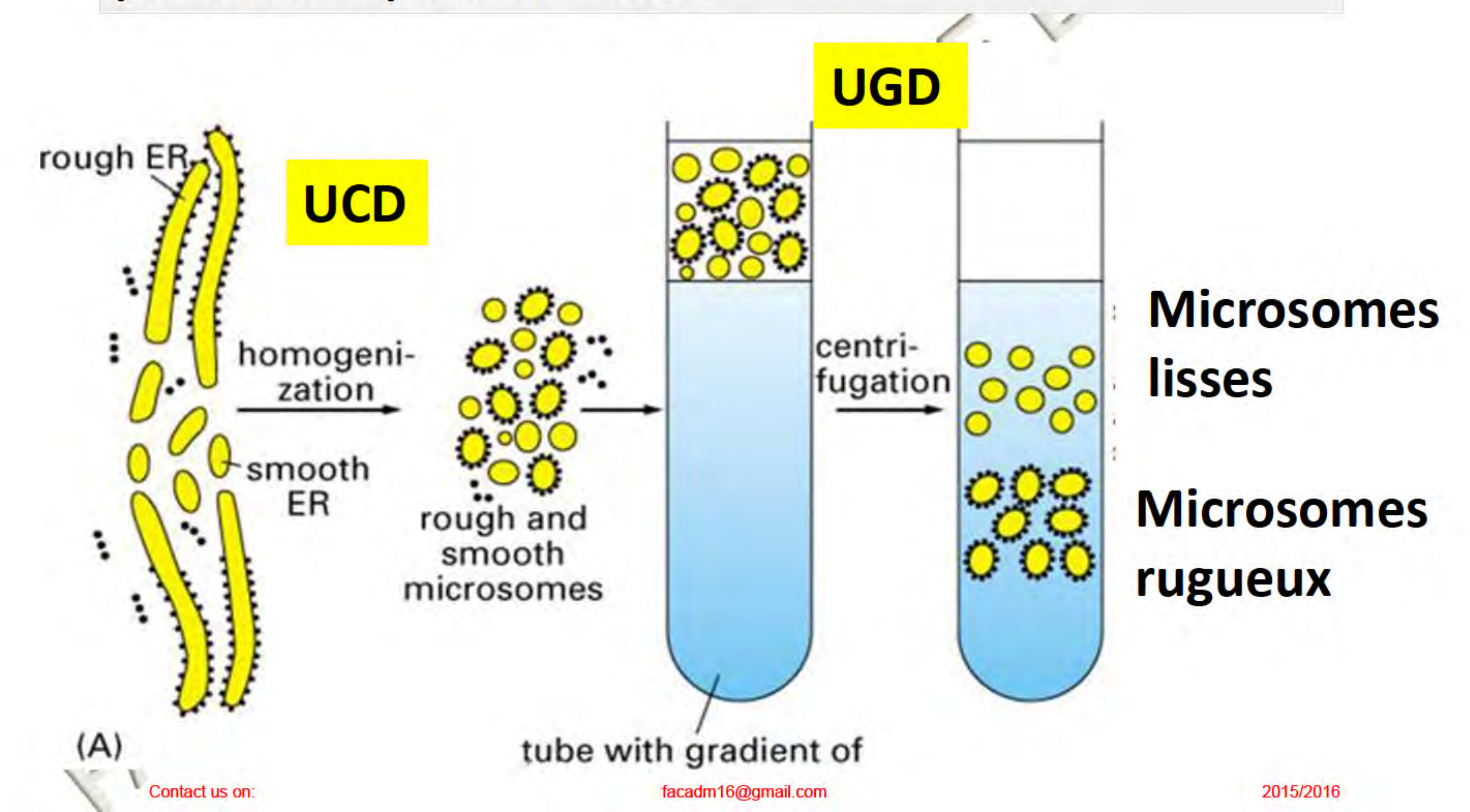
Cellules de Glande Surrénale sécrétrices d' hormones stéroïdes riche en réticulum endoplasmique lisse d'aspect tubulaire .



Objectif 3 - Etudier les caractéristiques chimiques et morpho fonctionnelles du RE

Procédé d'isolement du réticulum endoplasmique

Isolement de microsomes rugueux (REG) et lisses (REL) par la technique d'UCD -UGD



Composants chimiques des membranes du REG



Lipides

-Riches en acides gras insaturés

- Peu de cholestérol

- Dolichol



Glucides

-Faible teneur

-Coté luminal

Protéines

Enzymatiques

- Flippases
- N- glycosyltransférases
- C -glycosyltransférases
- Glycosidases
- PDI
- Peptidases du signal



Structurales

- Récepteur SRP
- Translocon
- Protéines chaperonnes BIP

Fonctions du REG

Synthèse des protéines et modifications Co- et post -traductionnelles

- Translocations et élongation des protéines solubles et des protéines transmembranaires
- Modifications co –traductionnelles :

  N et C –glycosylations

  Repliement et mise en place des ponts S – S
- Modifications post –traductionnelles :

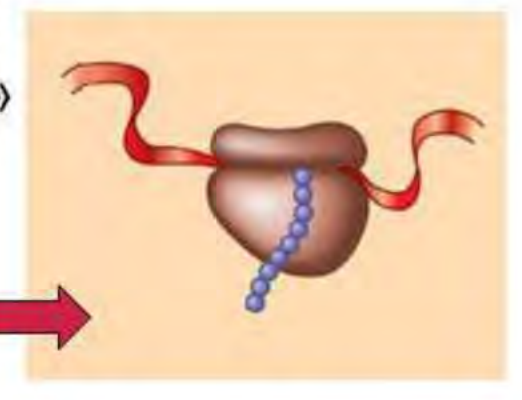
  Vérification des ponts S - S

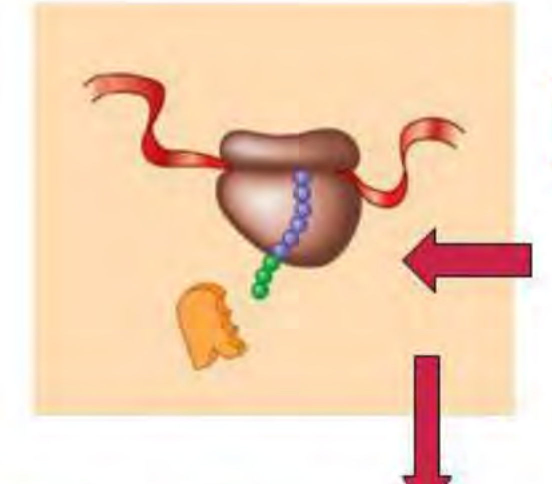
  Acquisition de la configuration en 3 D

  Contrôle de qualité

La synthèse de tout polypeptide débute dans un ribosome libre du cytosol mais la fin du processus dépend de la présence ou de l'absence d'une « séquence signal »

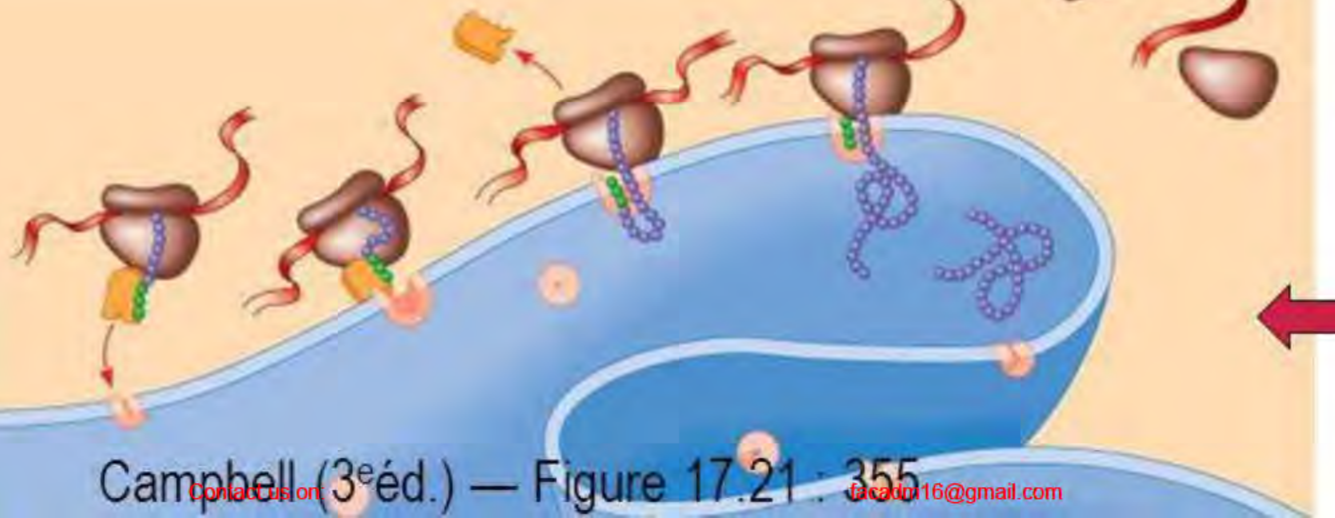
En absence d'une séquence «signal» la synthèse se produit entièrement dans le cytosol.





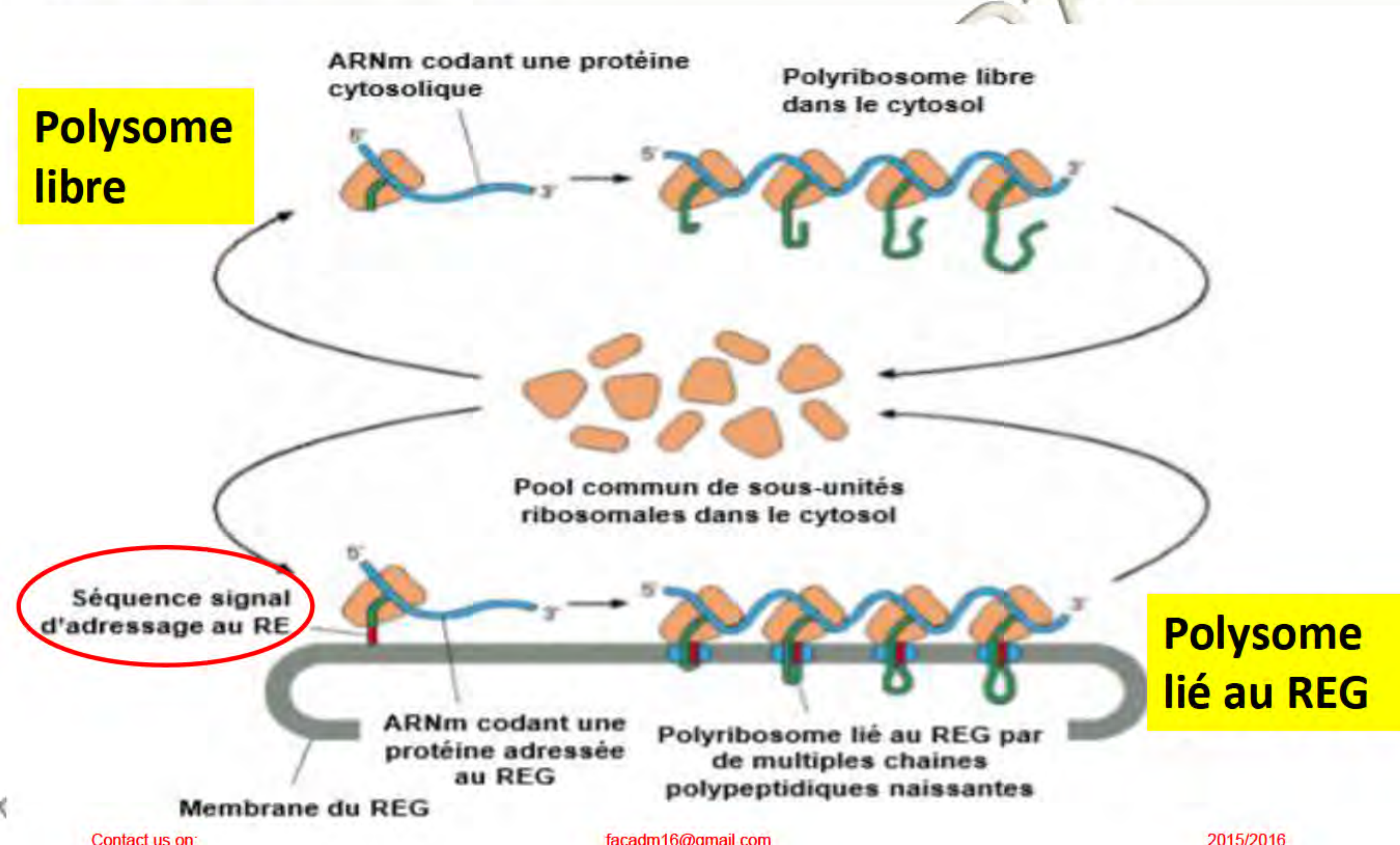
En présence d'une séquence «signal»

1. La synthèse s'interrompt.
2. Le ribosome va se lier aux membranes externes du REG
3. La synthèse reprend.



Campbell (3ᵉéd.) — Figure 17.21 : 355

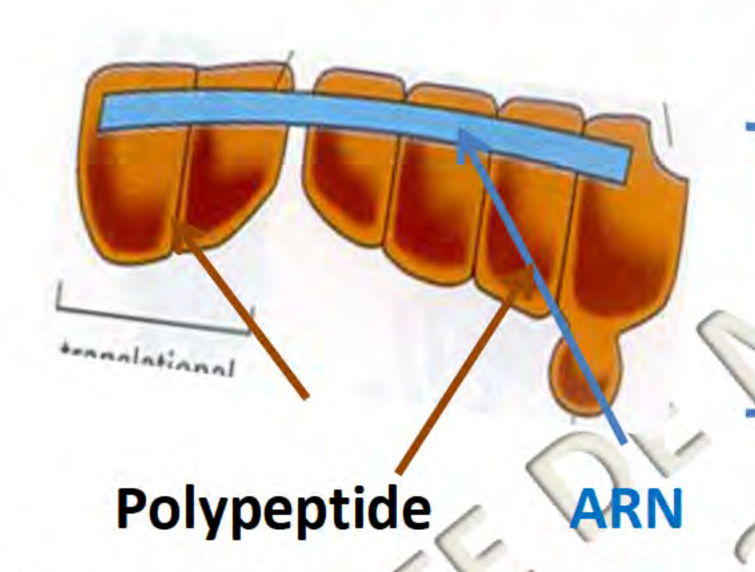
Seules les protéines portant la séquence signal d'adressage sont acheminées vers le REG



Fonctions spécifiques au REG

Translocation et élongation des protéines

Les éléments indispensables



Structure ribonucléo-protéique de la particule SRP

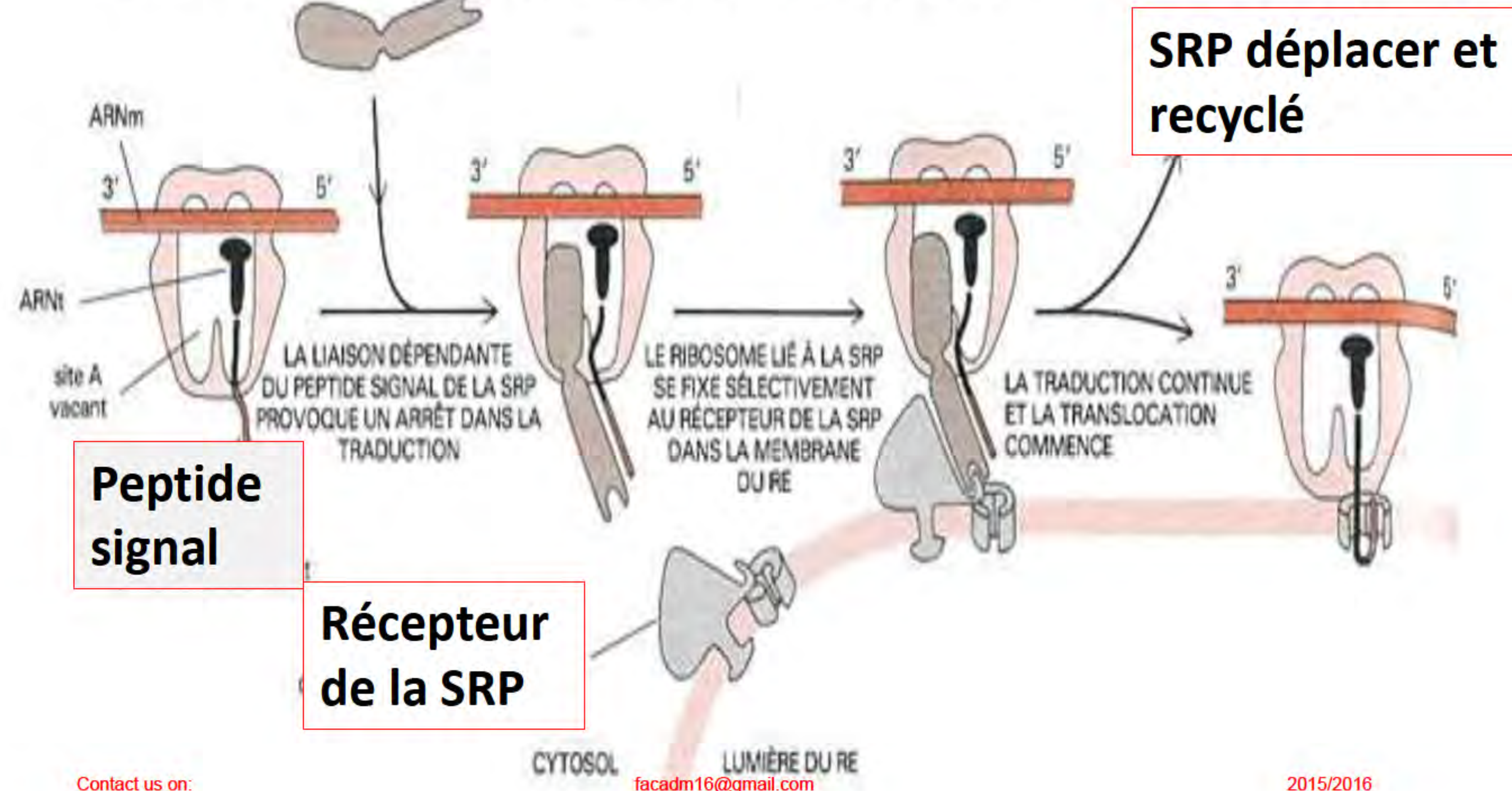
Récepteur SRP

Translocon

Peptidase du signal

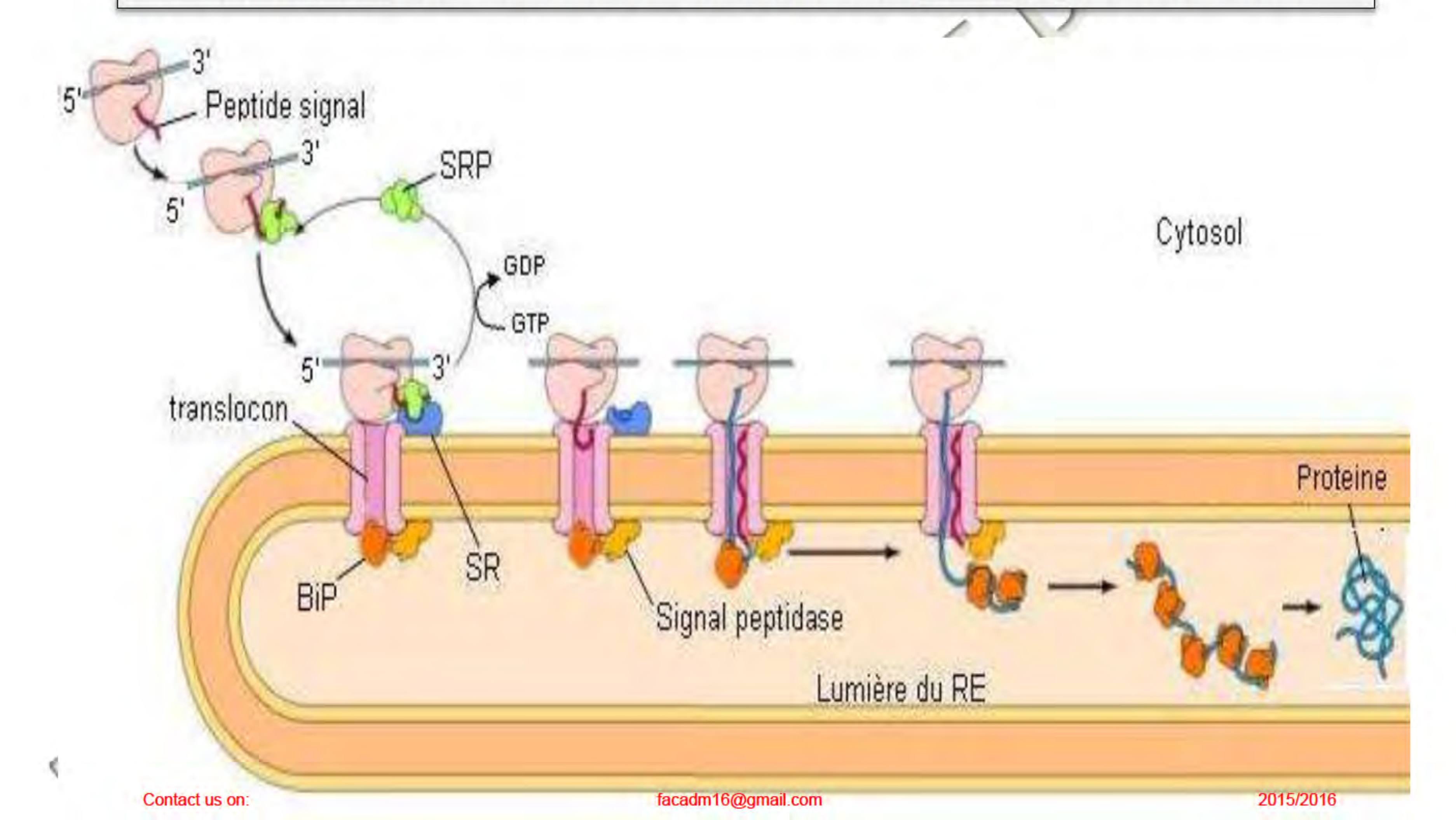
La reconnaissance du peptide signal(séquence d'acides aminés hydrophobes) par la SRP est le signal d'adressage de la protéine soluble ou membranaire vers la membrane du REG

SRP = protéine de reconnaissance du peptide signal

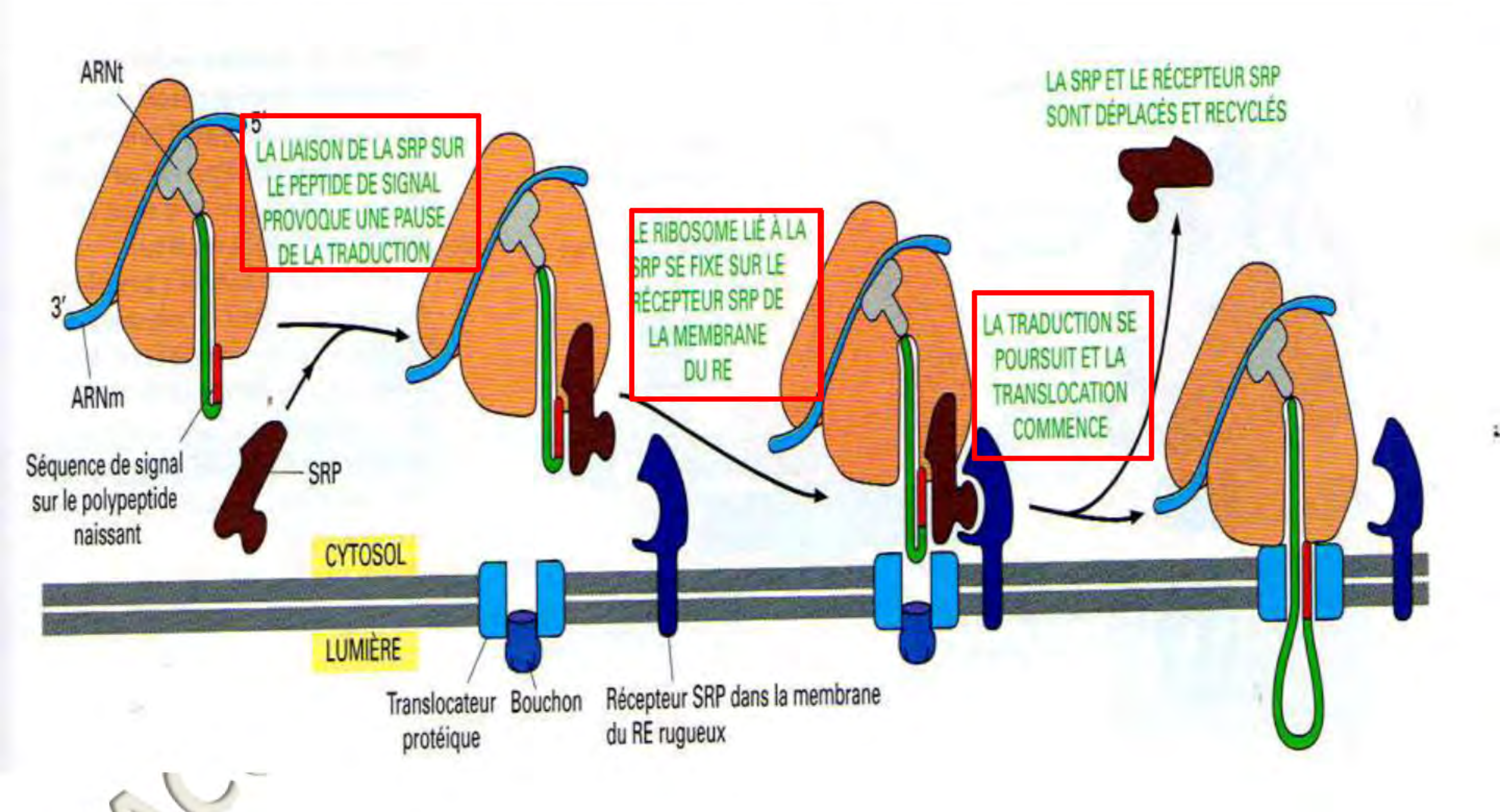


1 / Cas des protéines solubles

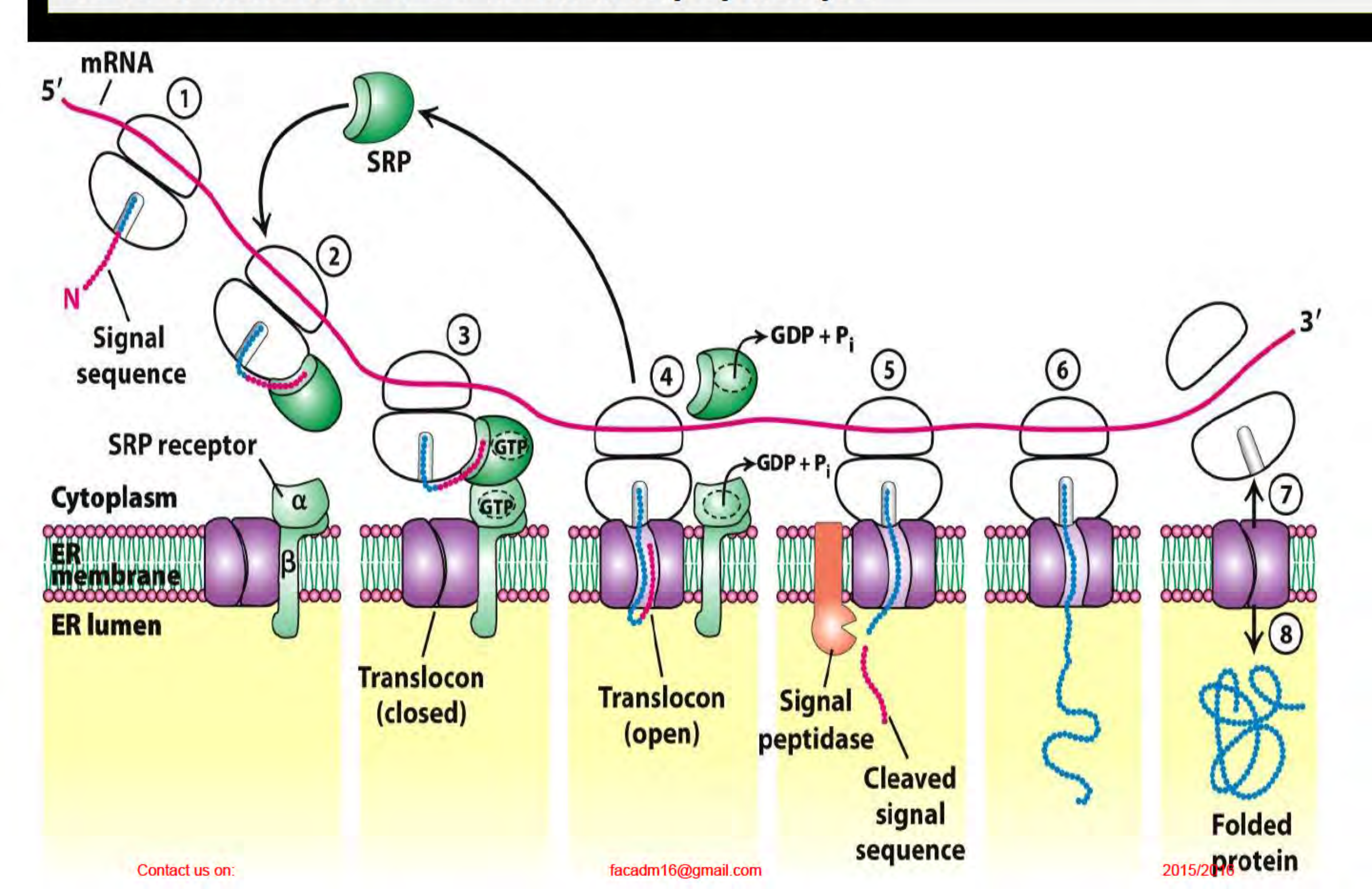
Translocation co –traductionnelle des protéines solubles



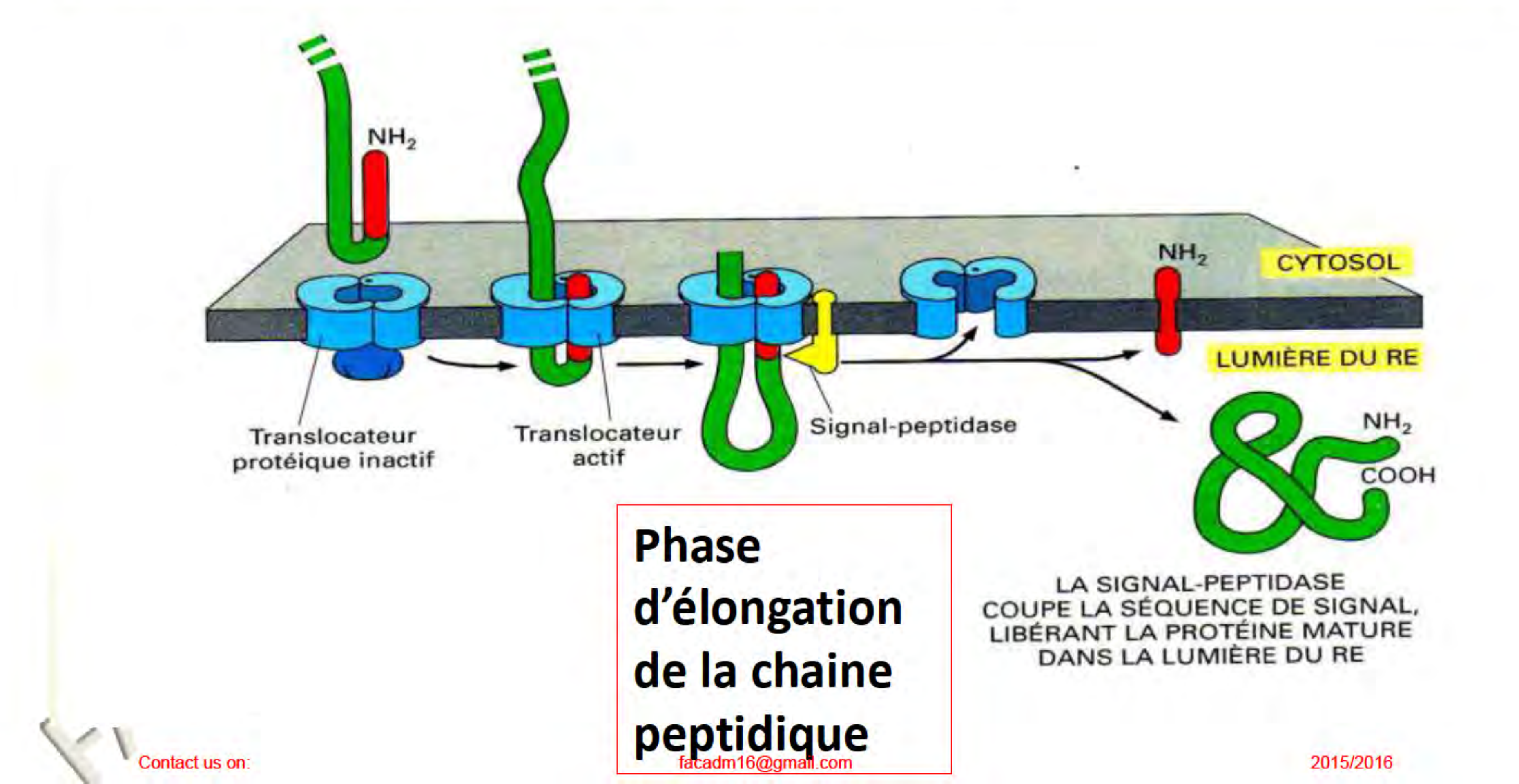
La liaison de la SRP au peptide signal provoque une pause de la traduction (planche 1 a p.65 fascicule 2)



L'activité GTP asique de la particule SRP assure son recyclage suivi de la translocation de la chaine peptidique

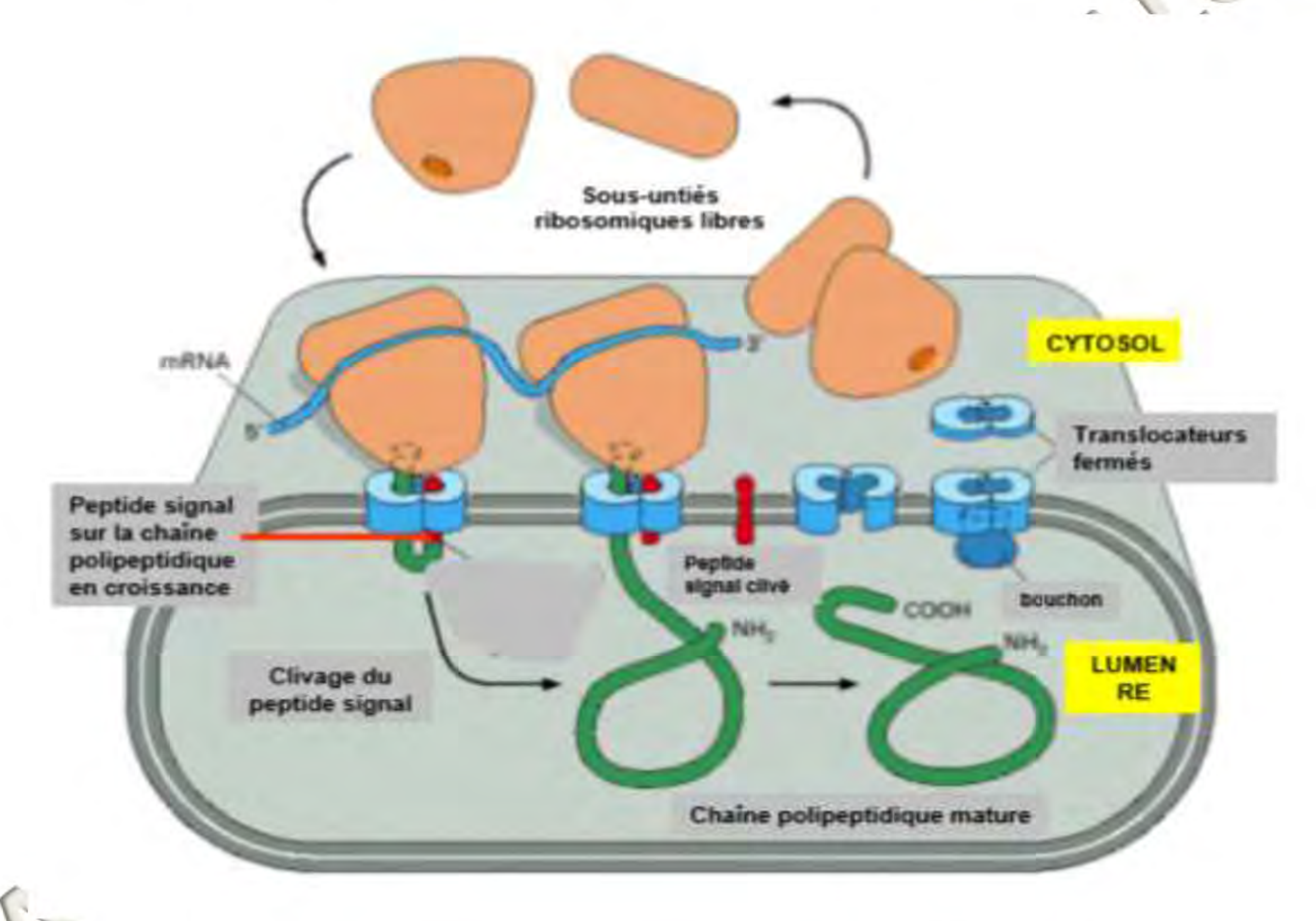


En fin de traduction de l' ARN m le peptide signal est clivé par la peptidase du signal et la protéine néoformé est libérée dans la lumière du REG (planche 1 b p .66)



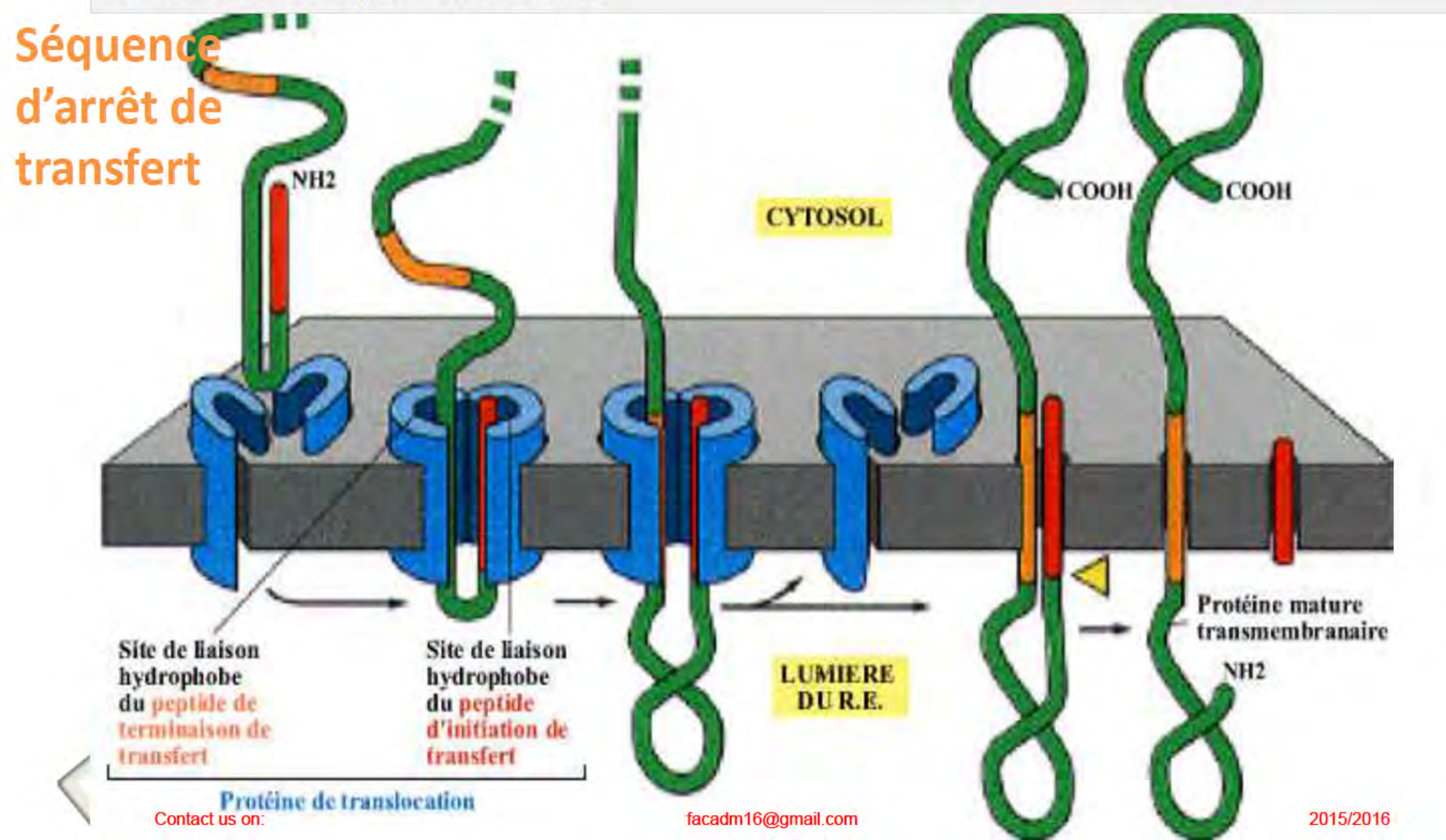
Phase d'élongation de la chaine peptidique

Fermeture du Translocon inactif en fin de traduction

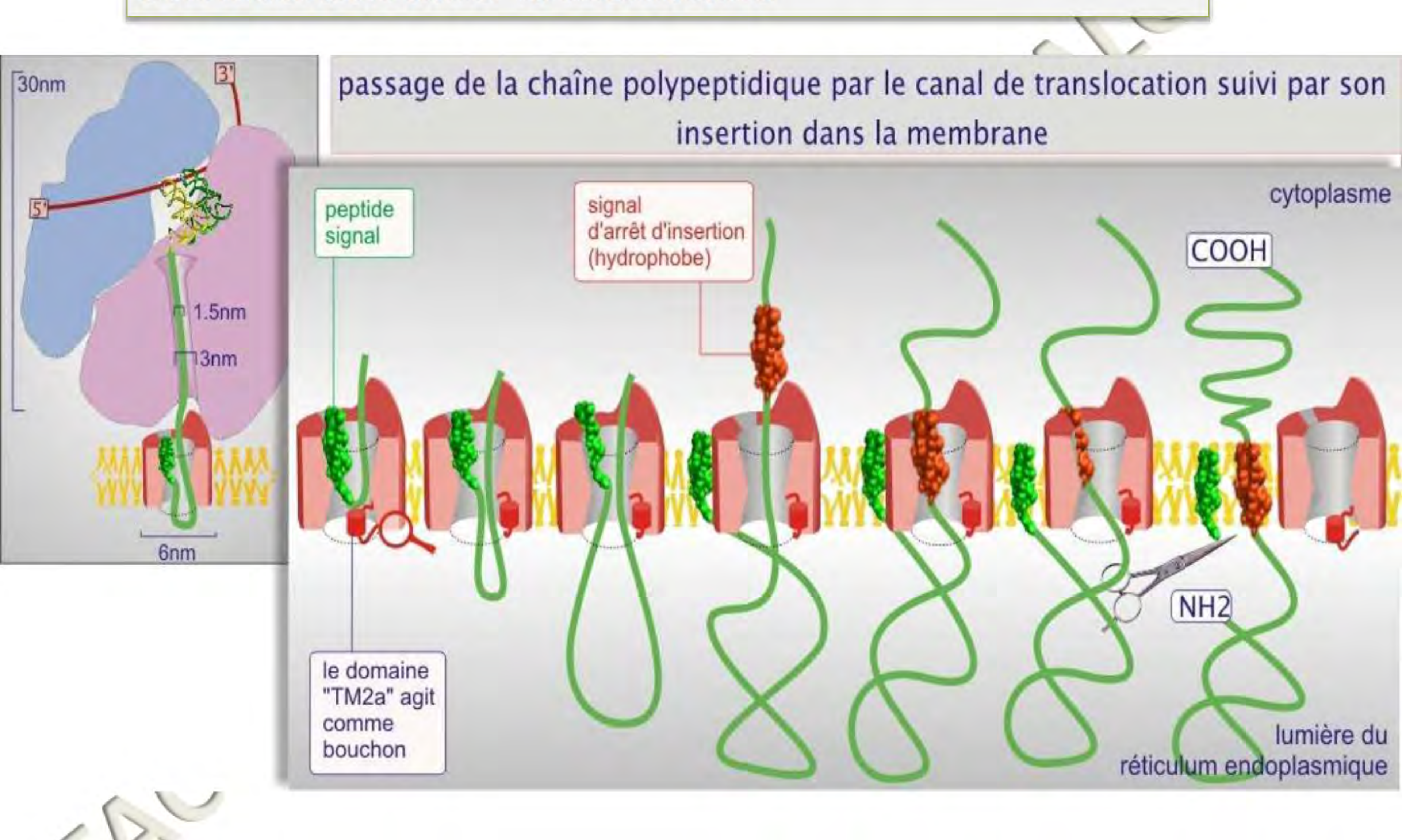


2 / cas des protéines transmembranaires

Dans la translocation des protéines transmembranaires des séquences hydrophobes d'arrêt déterminent le nombre de domaines hydrophobes



Translocation de la chaine polypeptidique suivi par son insertion dans la membrane



Fonctions du REG

- **Modifications co –traductionnelles :**
  - **N et C –glycosylations**

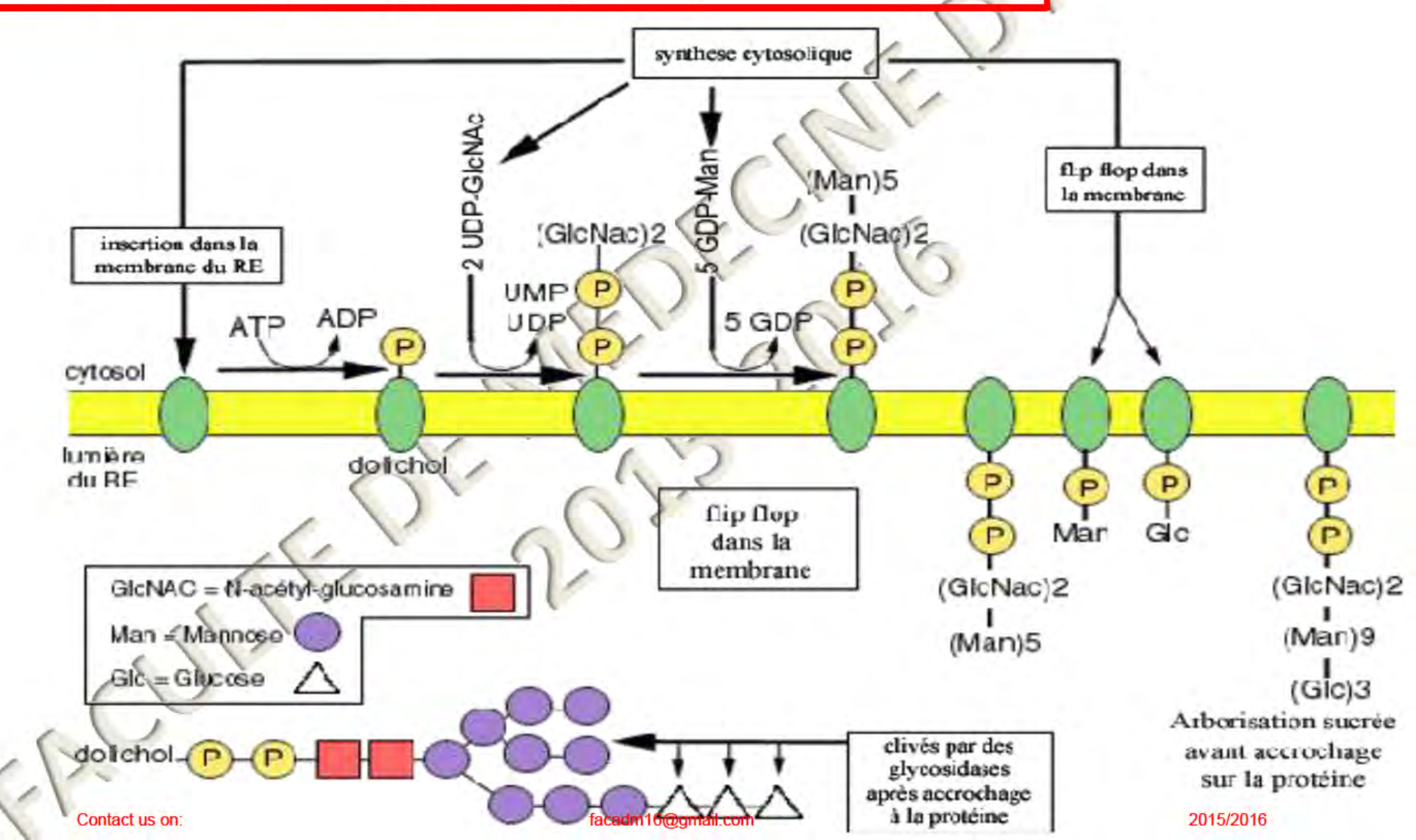
1 –Processus de N –glycosylation

Elle consiste à accrocher une arborisation sucrée sur la protéine en cours d'élongation Elle se déroule en 2 étapes :

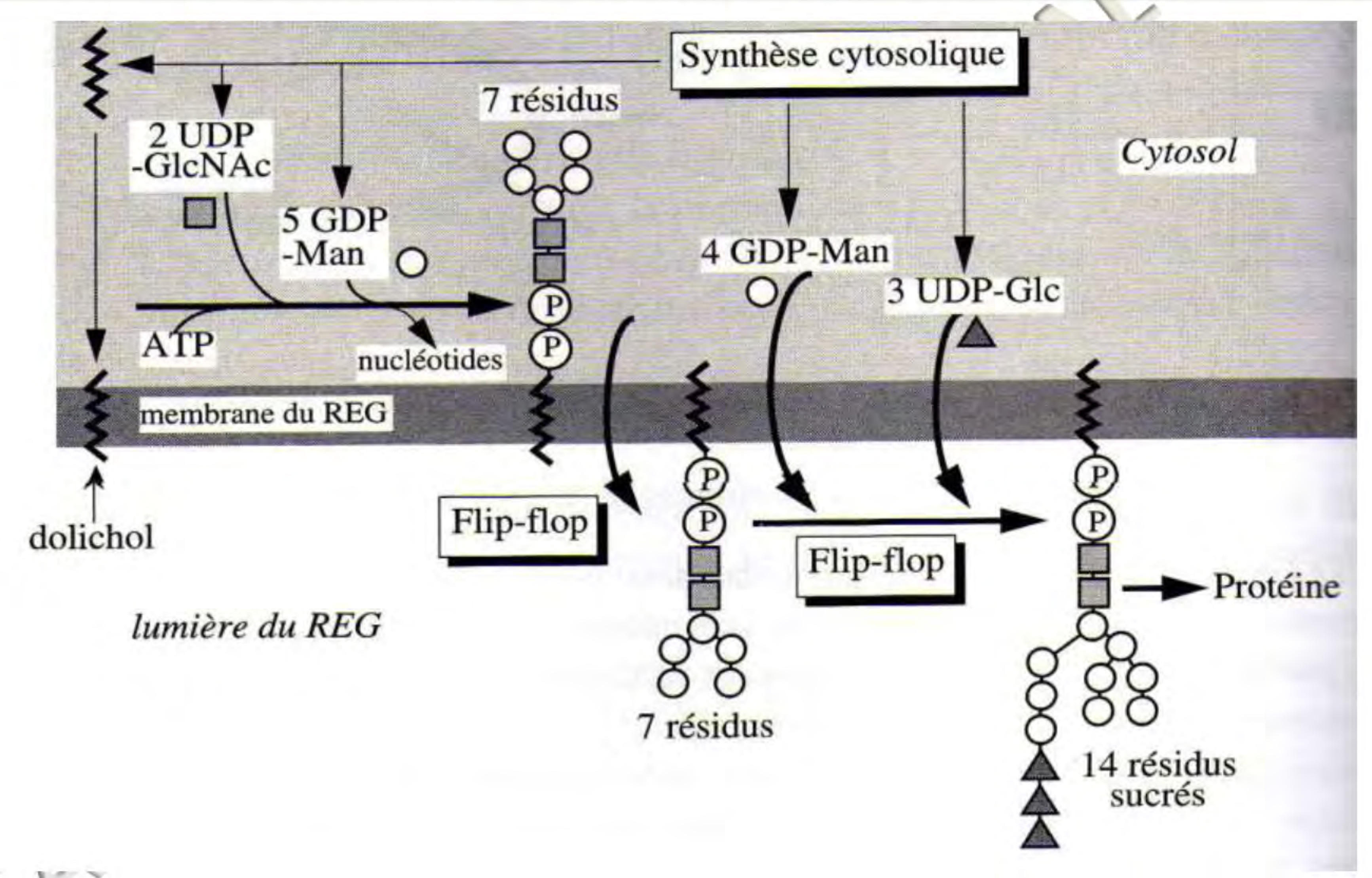
- Formation d'une chaine glucidique sur un lipide membranaire le Dolichol du coté hyaloplasmique .
- Transfert en bloc de la chaine sur la protéine .

Synthèse cytosolique d'une chaine osidique

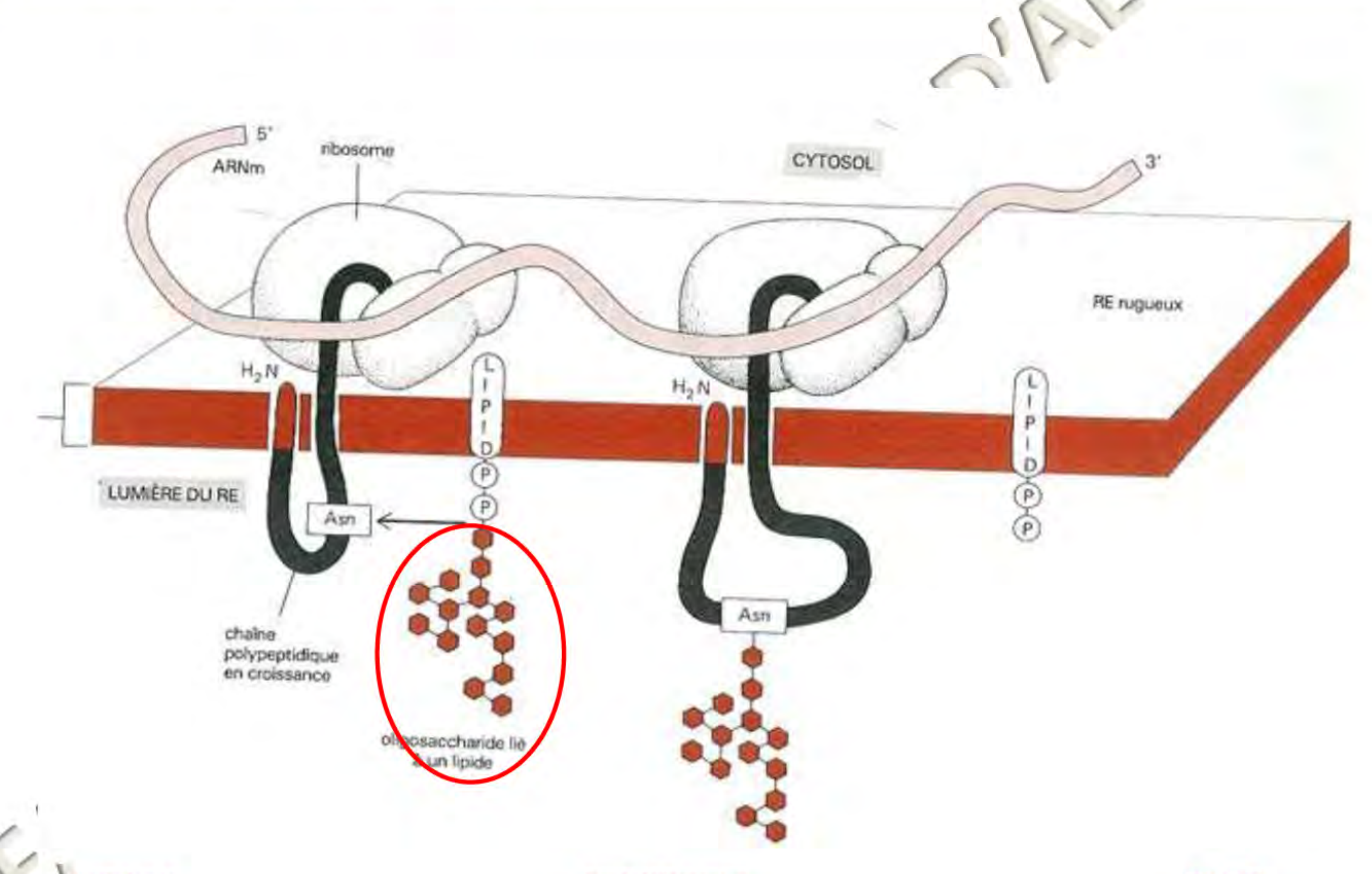
Les sucres sont transportés par des nucléotides : UDP (GLcNAc , GLc) /GDP (Man)



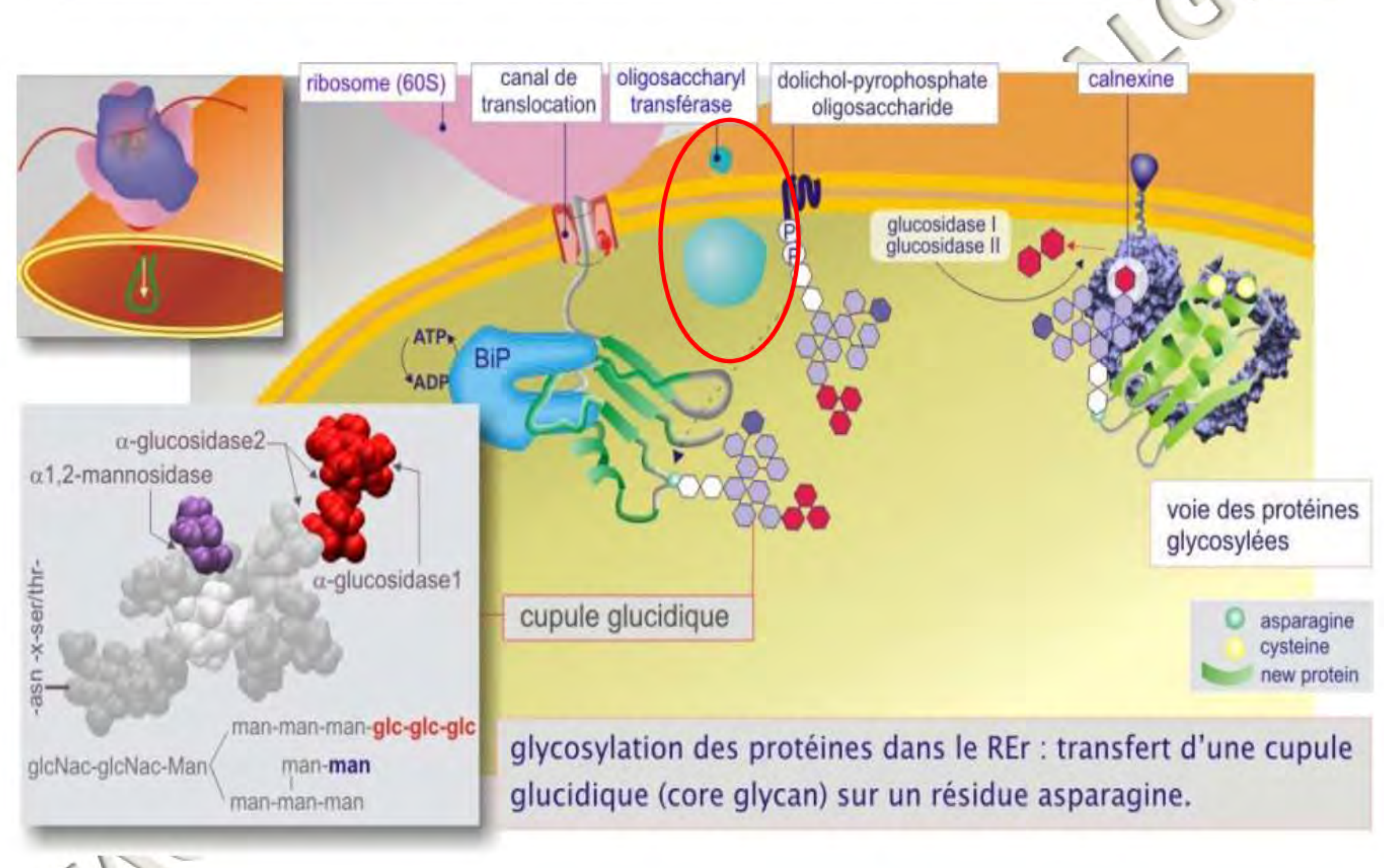
Les molécules de Dolichol activés par phosphorylation et importation de la chaine sucrée vers la lumière du REG



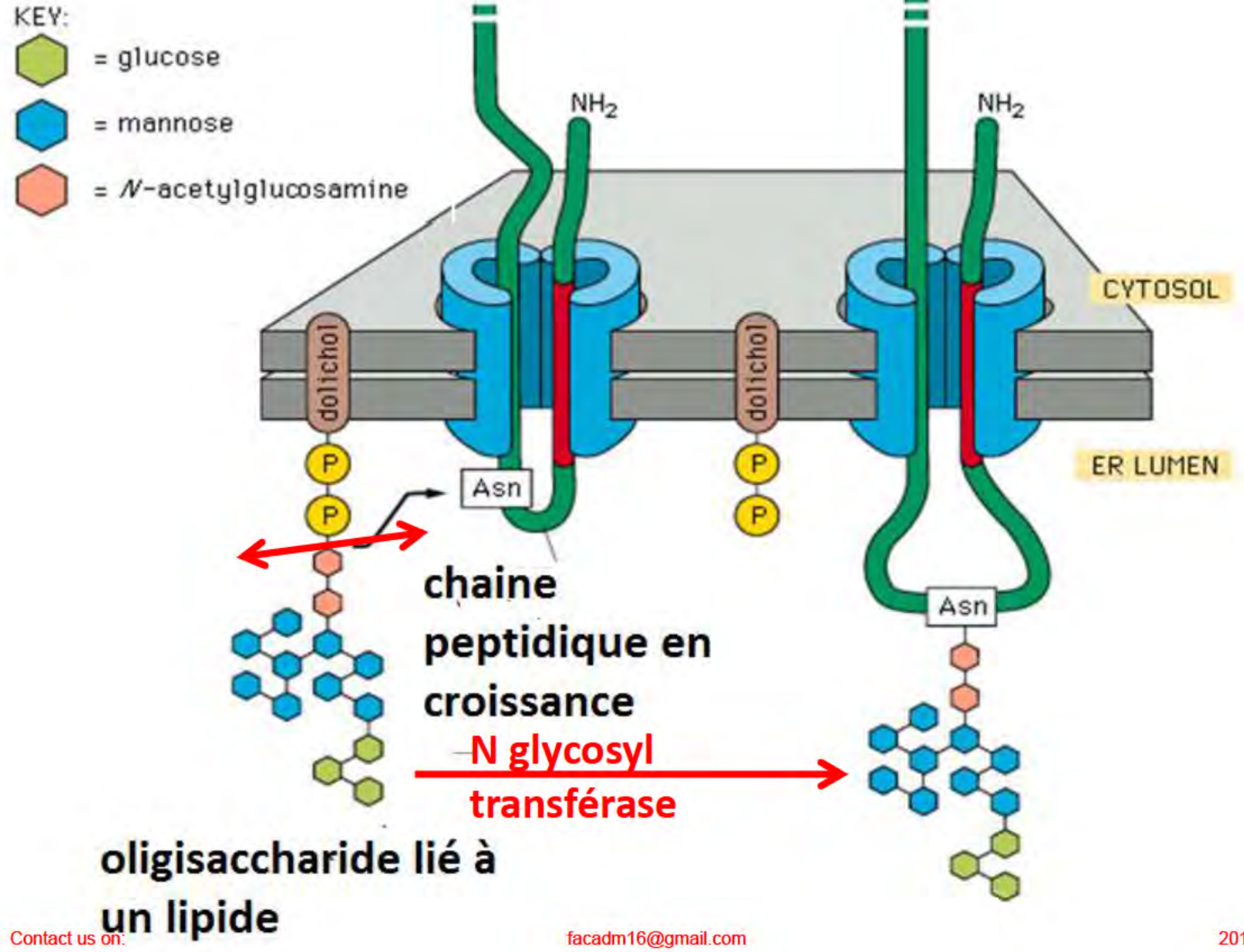
Accrochage des 14 sucres (en bloc) sur l'Asn de la chaine peptidique en élongation



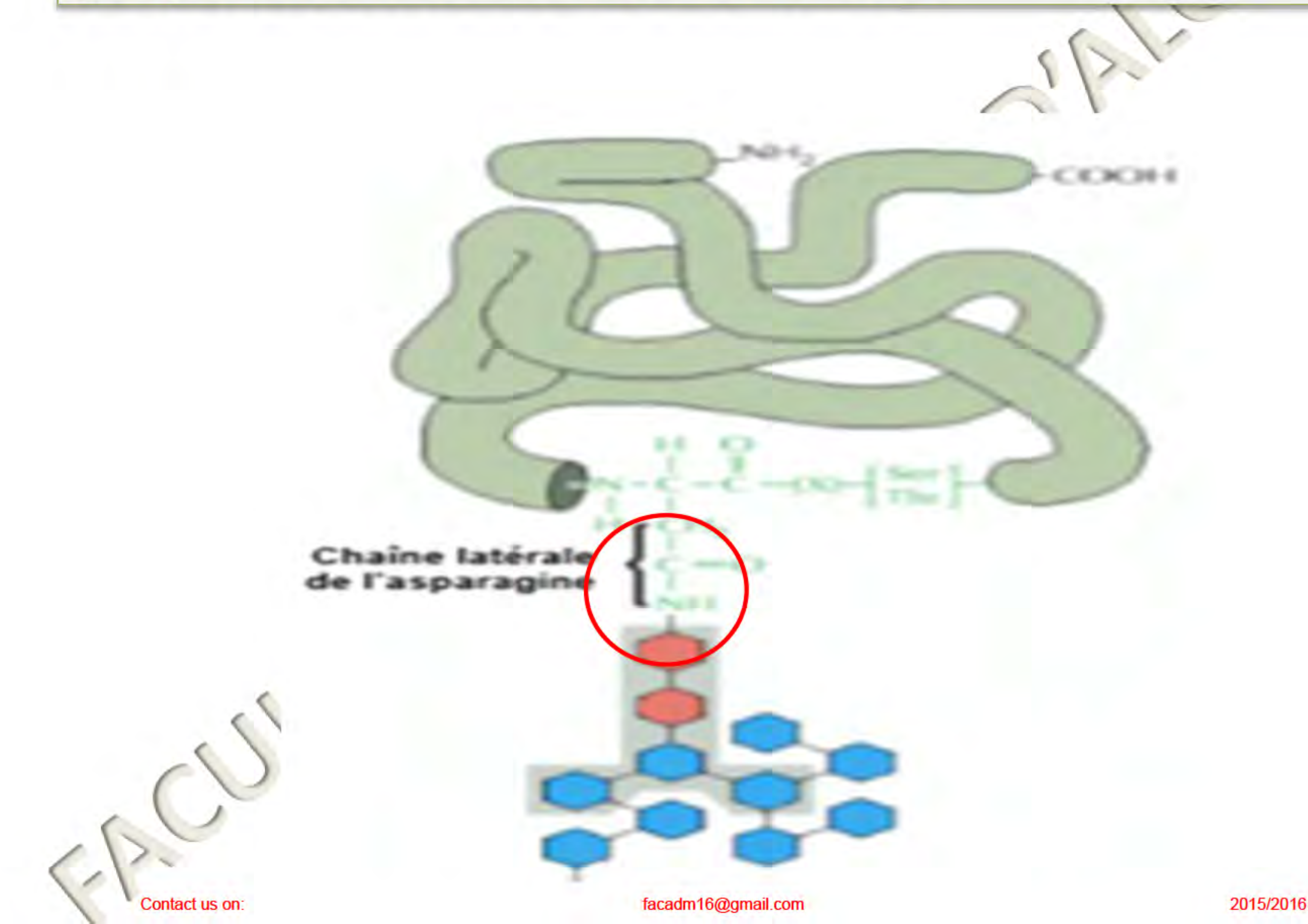
La N glycosyl transférase est une protéine membranaire



Action des N glycosyl transférases



La fixation du 1er sucre de la chaine (GLc Nac) aura lieu sur le groupement amine de l'acide aminé Asn



Séquences consensus de la N glycosylation



N

|

NH2 ………………. Asn – X – Thréonine …………..COOH

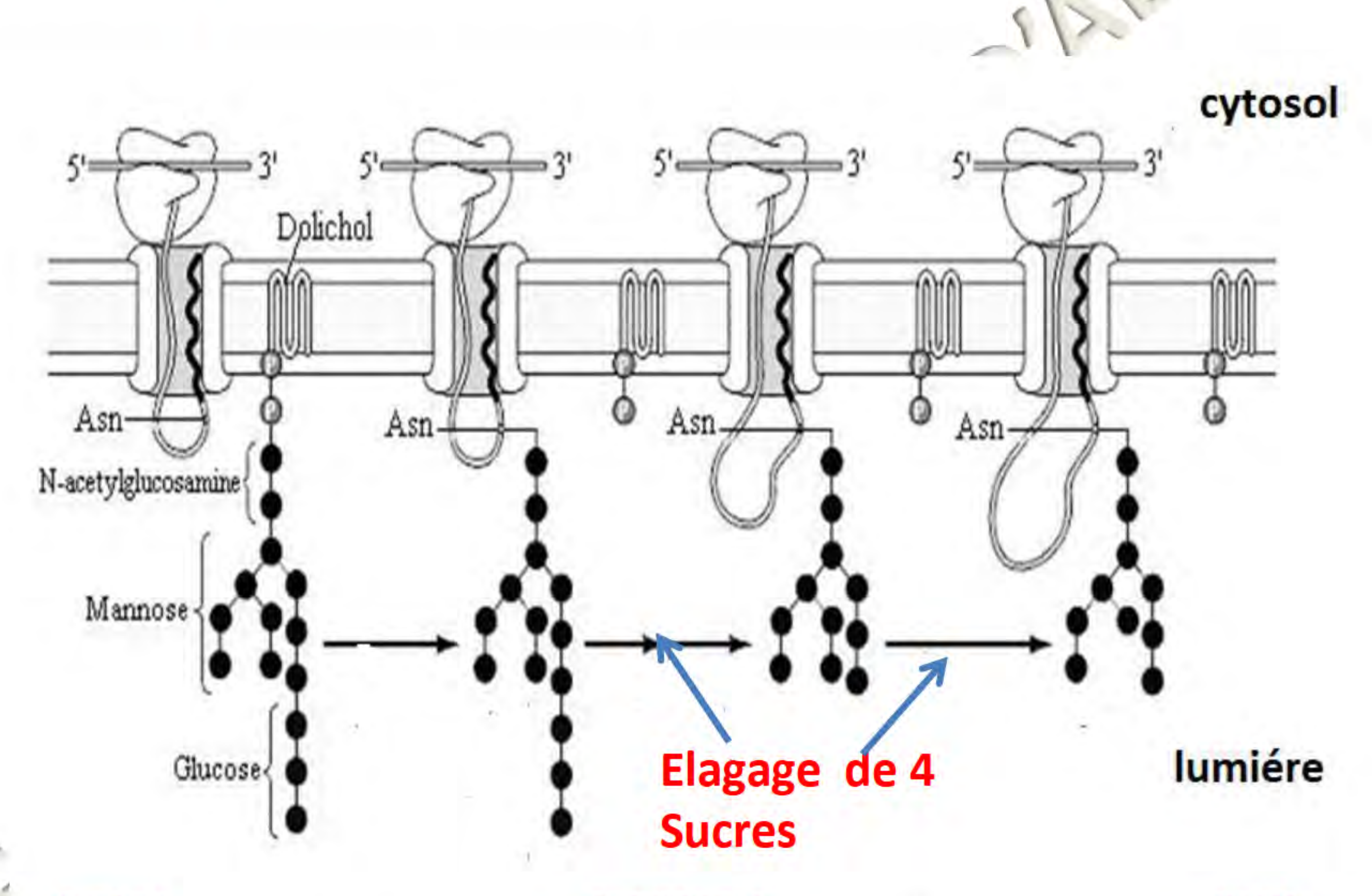
NH2 ………………. Asn – X – sérine …………..COOH

|

N



Modification de l'arbre oligosaccaridique par élagage de 4 sucres grâce aux glycosidases(schéma 3 p.67 fascicule 2)



Mécanisme de la N –glycosylation

voir complément p.33

- Formation d'une chaine osidique de 14 sucres dans le cytosol
- Accrochage de la chaine au phosphodolichol membranaire
- Flip-flop du dolichol et translocation de la chaine vers la lumière du RE
- Transfert en bloc de la chaine sucrée sur le N - Asn par une N glycosyl transférase
- Elagage de 4 sucres (3 glucose + 1 mannose) par une glycosidase

Séquence consensus de la C –glycosylation

1 2

NH2 ………..Trp - X – X - Trp …………… COOH

C

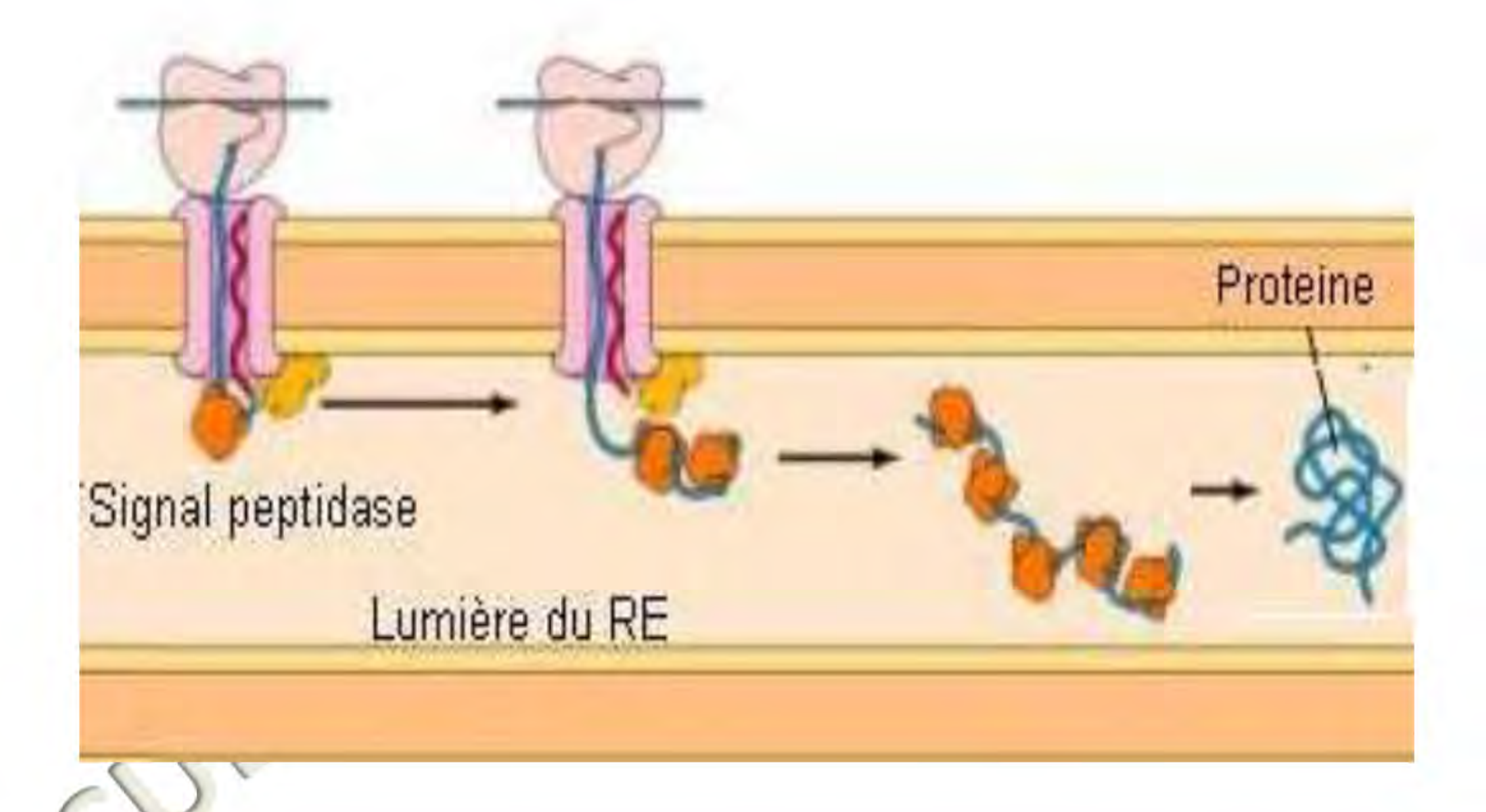
Résidus mannose

Fonctions du REG

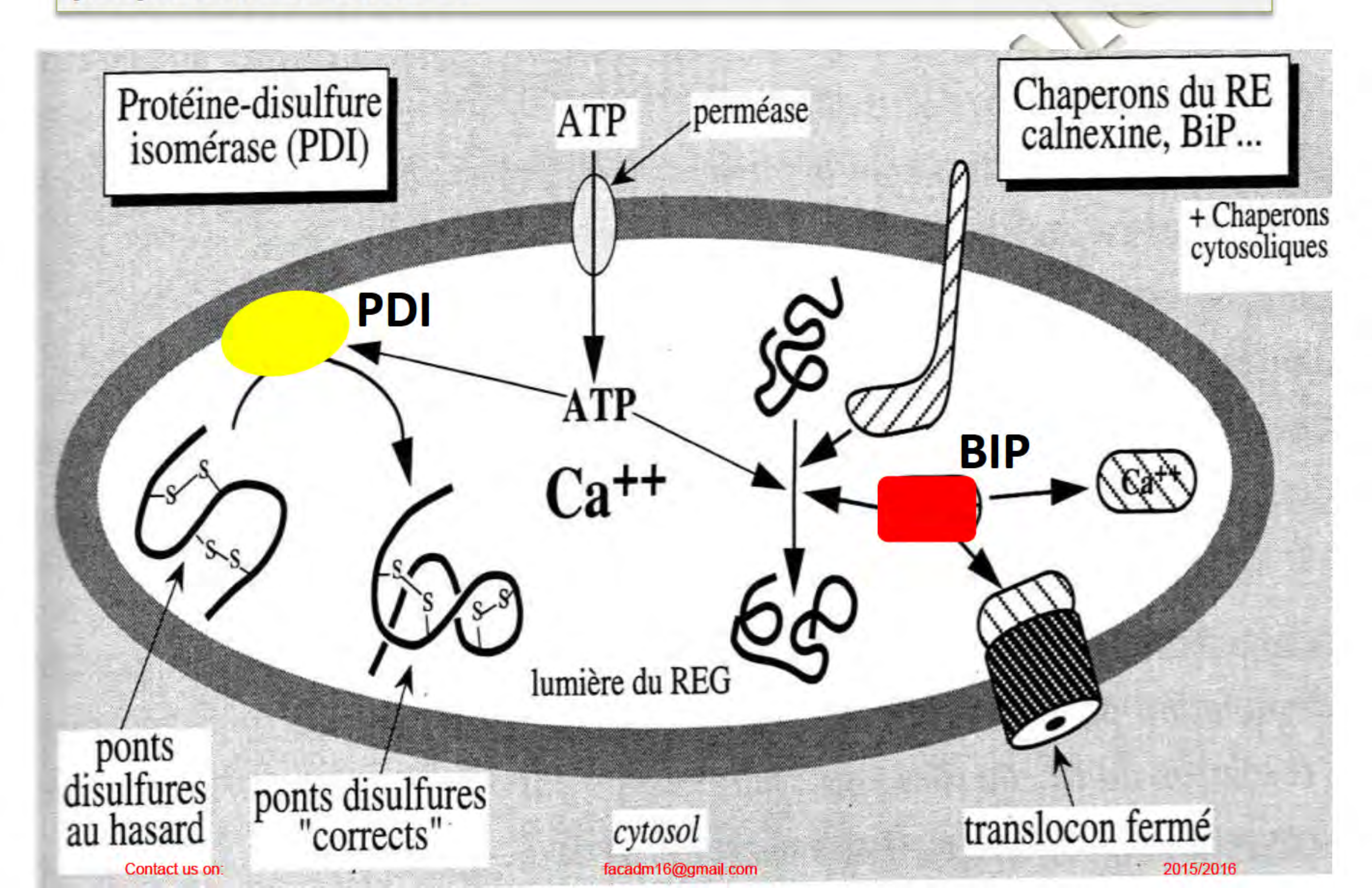
- **Modifications co –traductionnelles :**

➢ **Repliements et formation de ponts S – S aléatoires**

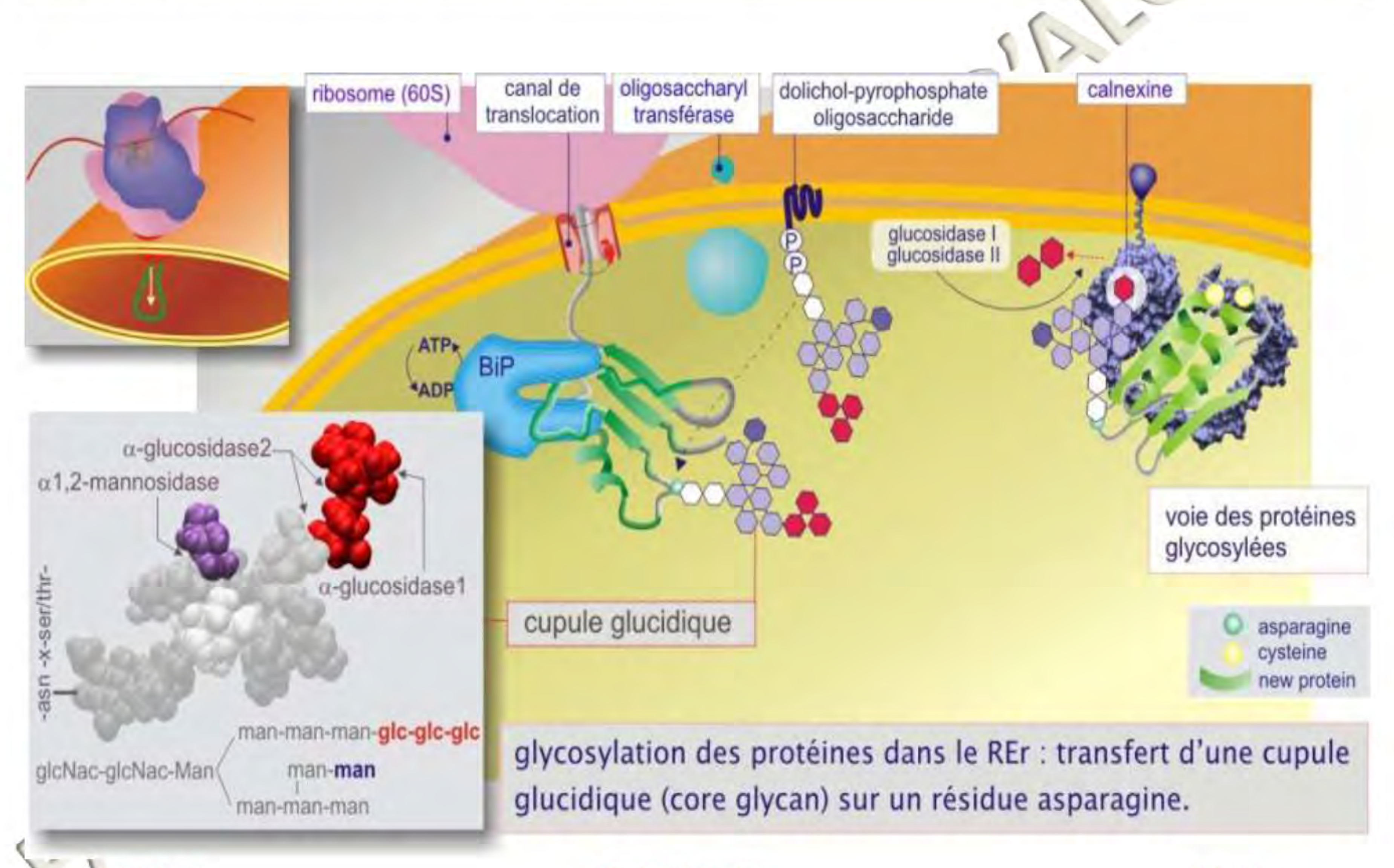
Repliement des protéines en cours d'élongation



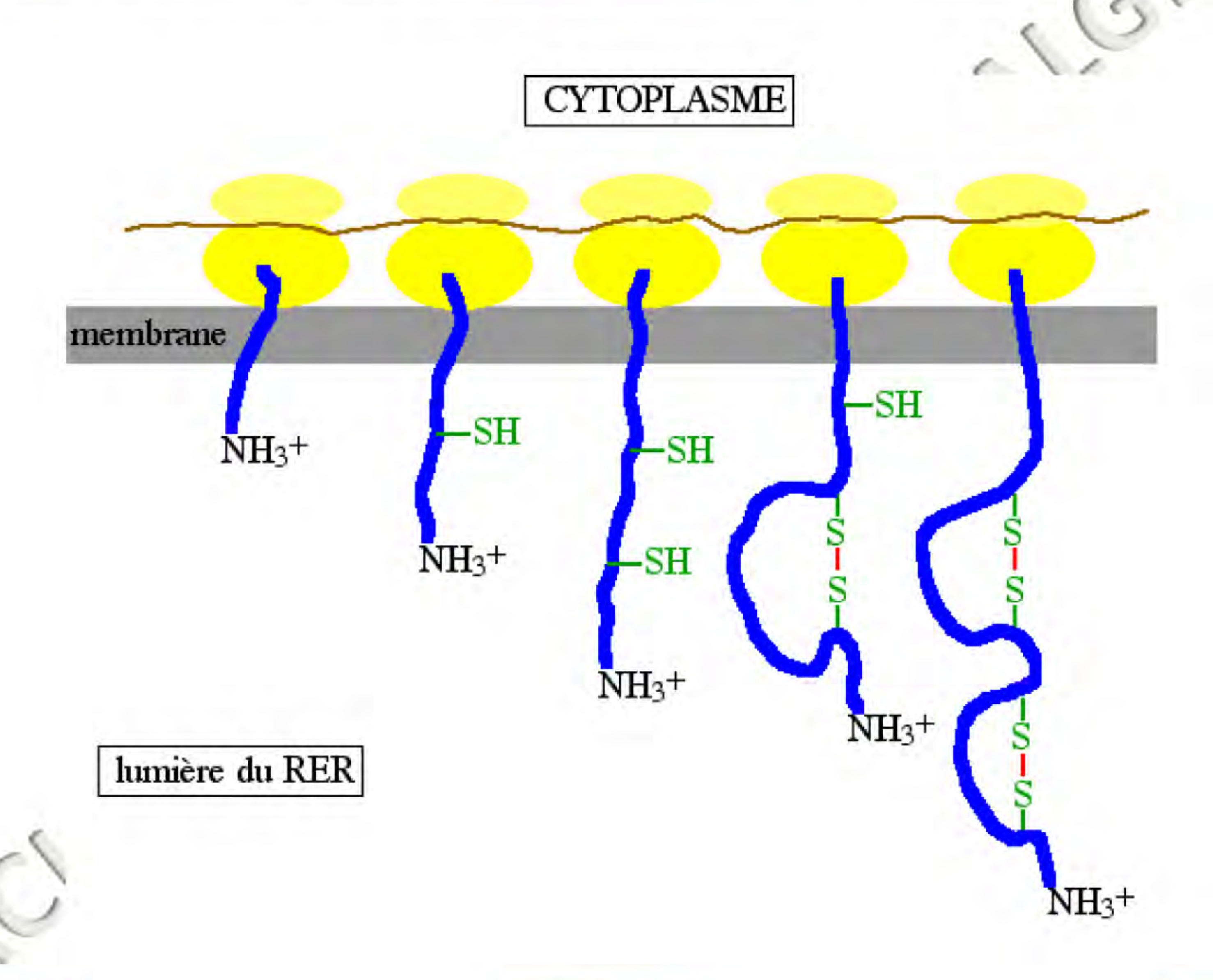
L 'action des chaperonnes pour le repliement des protéines prépare celle des PDI



Le repliement par des protéines chaperonnes BIP et la N glycosylation sont Co-traductionnels



Des ponts disulfures S- S aléatoires sont mis place



Fonctions du REG

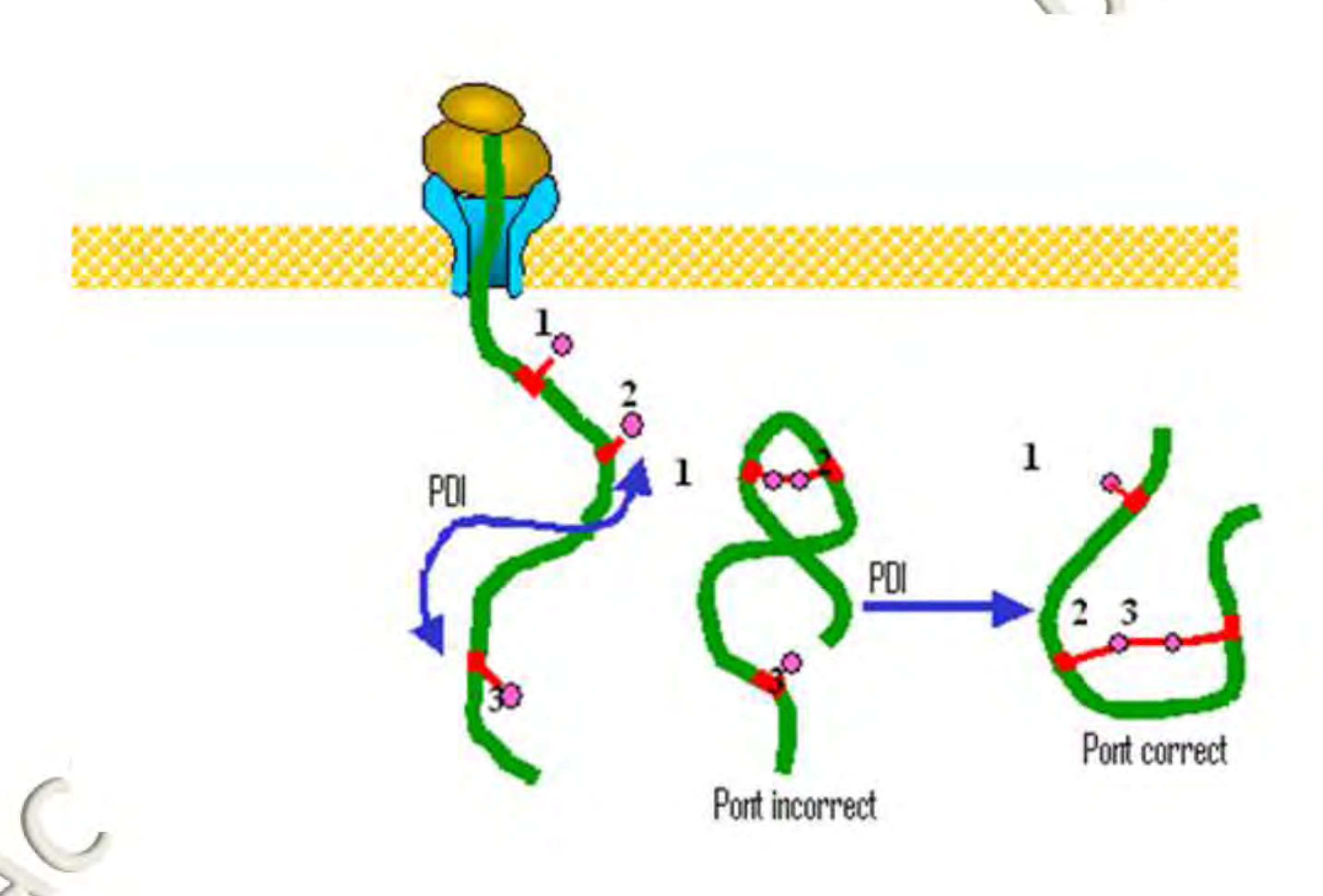
- **Modifications post –traductionnelles :**

Vérification des ponts S - S

Acquisition de la configuration en 3 D

Contrôle de qualité

La PDI contrôle le réarrangement de ponts disulfures qui ont été formés de façon incorrecte



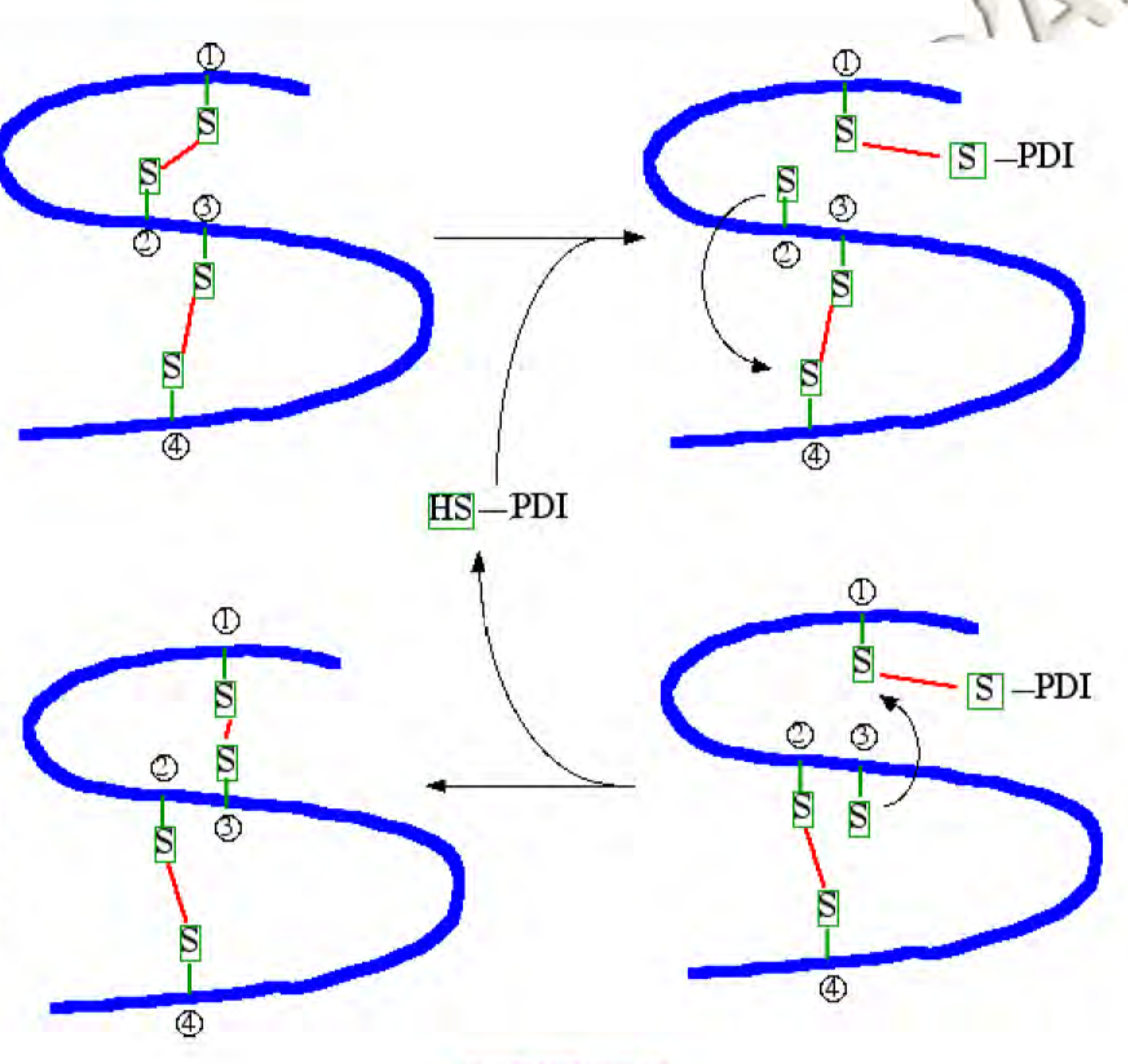
PDI

Formation de ponts S – S définitifs

Clivage des ponts S - S aléatoires

Lumière du REG

La PDI contrôle le bon repliement de La protéine en réparant les ponts - S – S -



Le contrôle de qualité détermine le devenir des protéines solubles ou membranaires

Contrôle positif



La protéine correcte

Reste dans le REG

Se dirige vers l'appareil de Golgi dans des vésicules de transition

Contrôle négatif

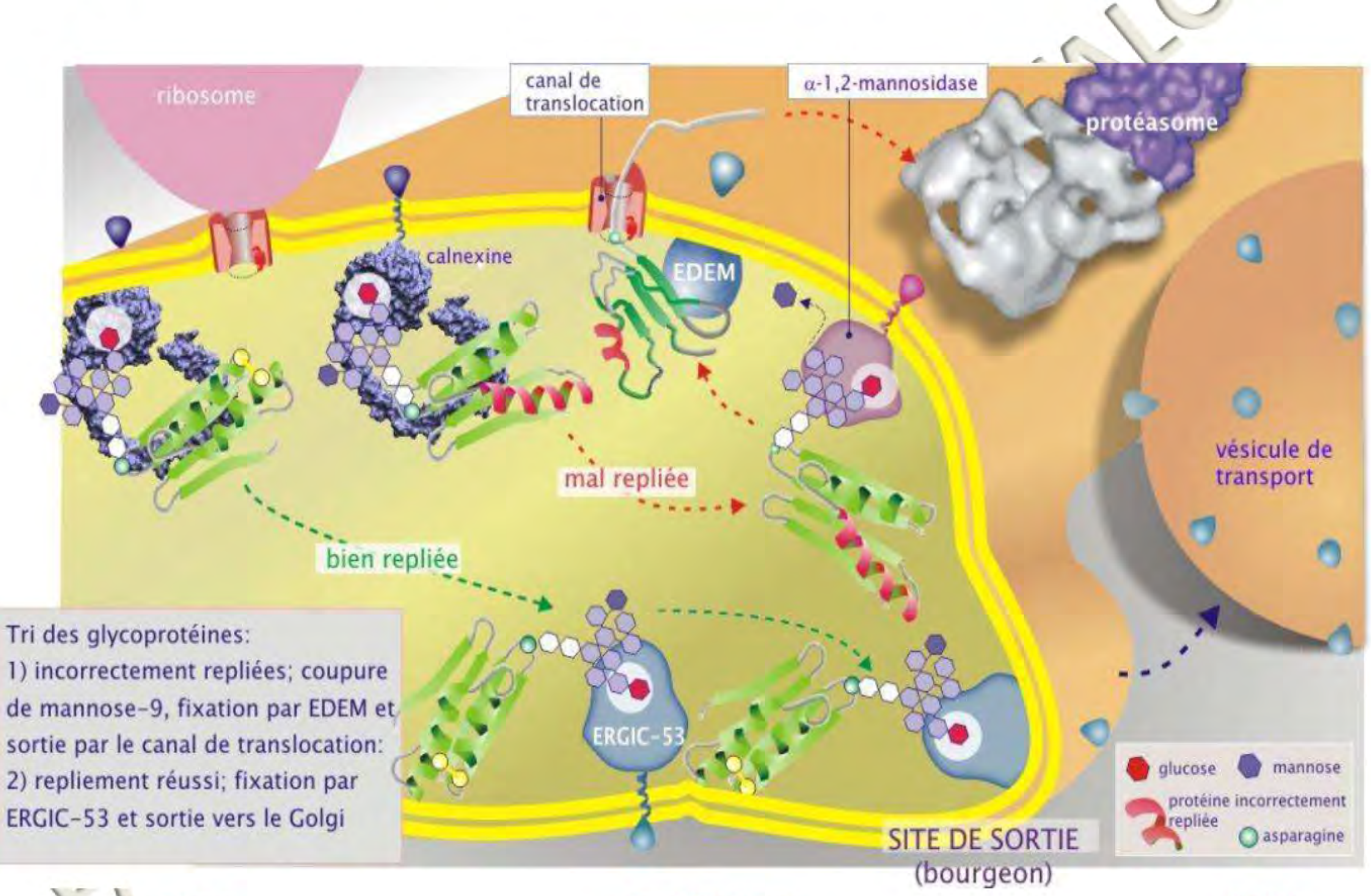


La protéine incorrecte

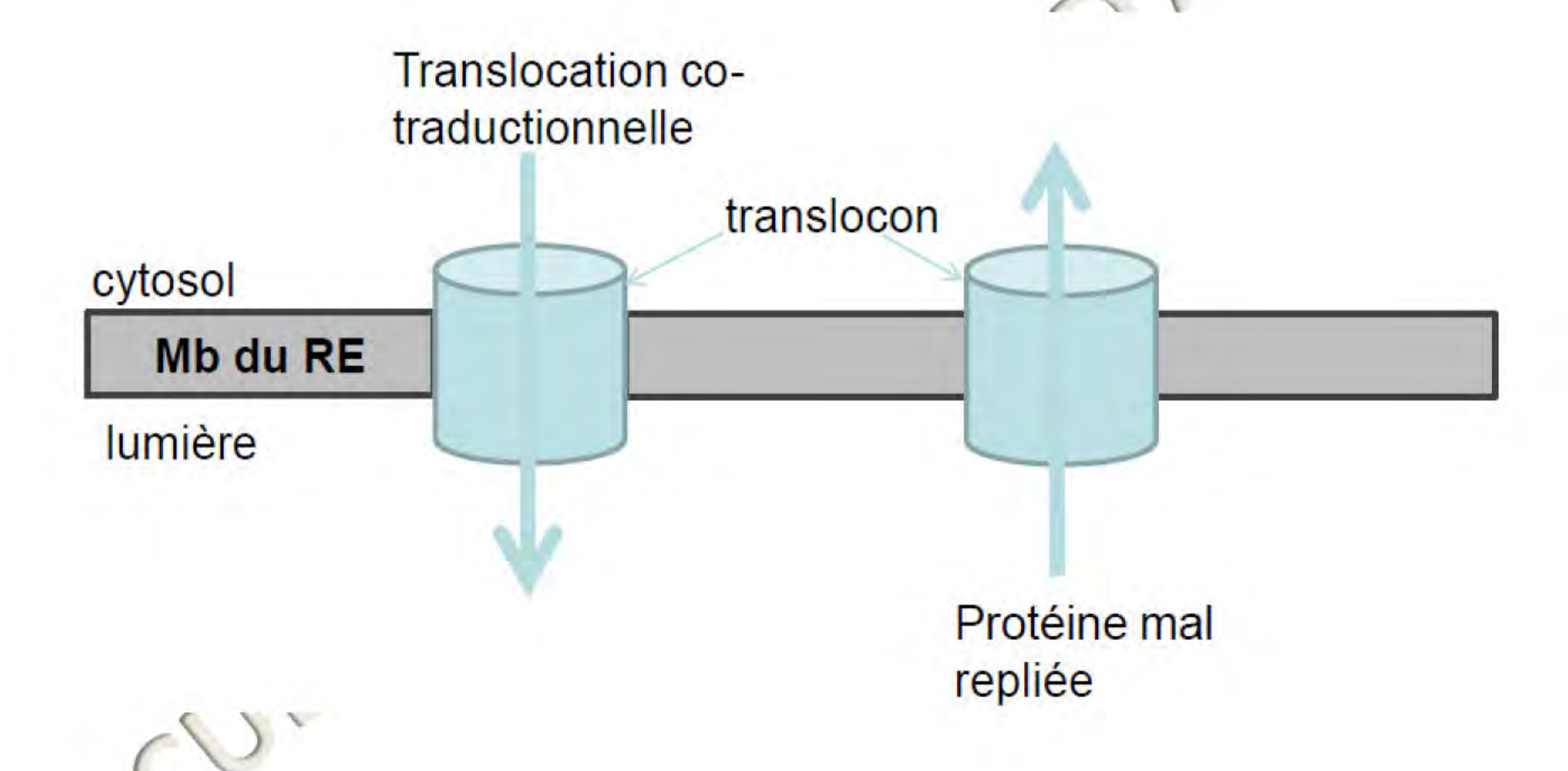


Dégradation dans les protéasomes

Le translocon peut aussi déplacer les protéines incorrectes



Transport bidirectionnel des protéines par le translocon



Les molécules concernées par ces activités

- **Protéines solubles destinées à l'exportation ; variables selon le type cellulaire :**
  - Hormones: ilots de langerhans , foie .....
  - Neurohormones : hypothalamus .....
  - Enzymes digestives : acini pancréatiques
  - Collagènes de la MEC : fibroblaste
  - Immunoglobulines : plasmocytes
- Protéines périphériques externes de la Mb .plasmique (Fibronectine , laminine) et ceux de la face interne des cytomembranes .
- Les hydrolases acides lysosomales
- **Protéines transmembranaires de la MB .PL et ceux du SEM :**
  - Perméases , récepteurs de la Mb Plasmique ....
  - Translocon , récepteur SRP , les différentes enzymes , récepteur M6P , pompe H+ ATPase.......

B / L'appareil de Golgi

- Définition
- Aspect Ultrastructural
- Fonctions

Objectifs spécifiques

Objectif 2 - Citer les caractéristiques générales de l'appareil de golgi (aspects microscopiques, localisation dans certaines cellules spécialisées)

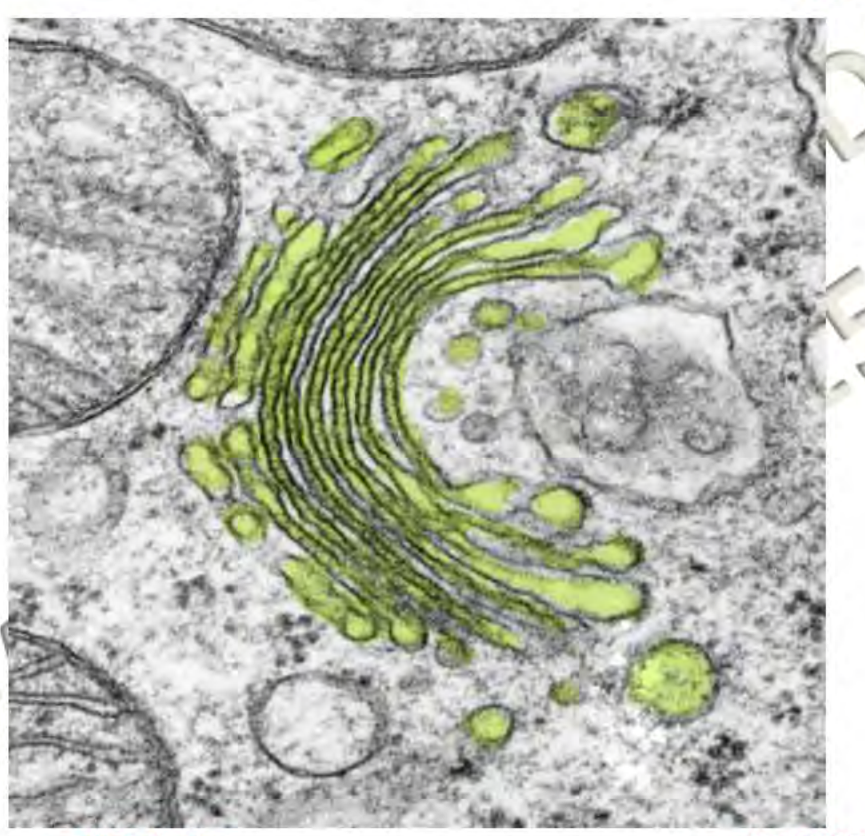
Objectif 3 - Etudier les caractéristiques chimiques et morpho fonctionnelles de l'appareil de golgi .

Objectif 4 - Décrire les modalités d'interactions possibles entre les compartiments du SEM et déduire la Notion de flux membranaires

Objectif 5 - Décrire quelques pathologies humaines liées au dysfonctionnement du SEM

Historique et Définition

décrit par Camillo Golgi en 1883 → un appareil réticulé interne en forme de croissant qu'il nomma **dictyosome** .



L'appareil de golgi

↓

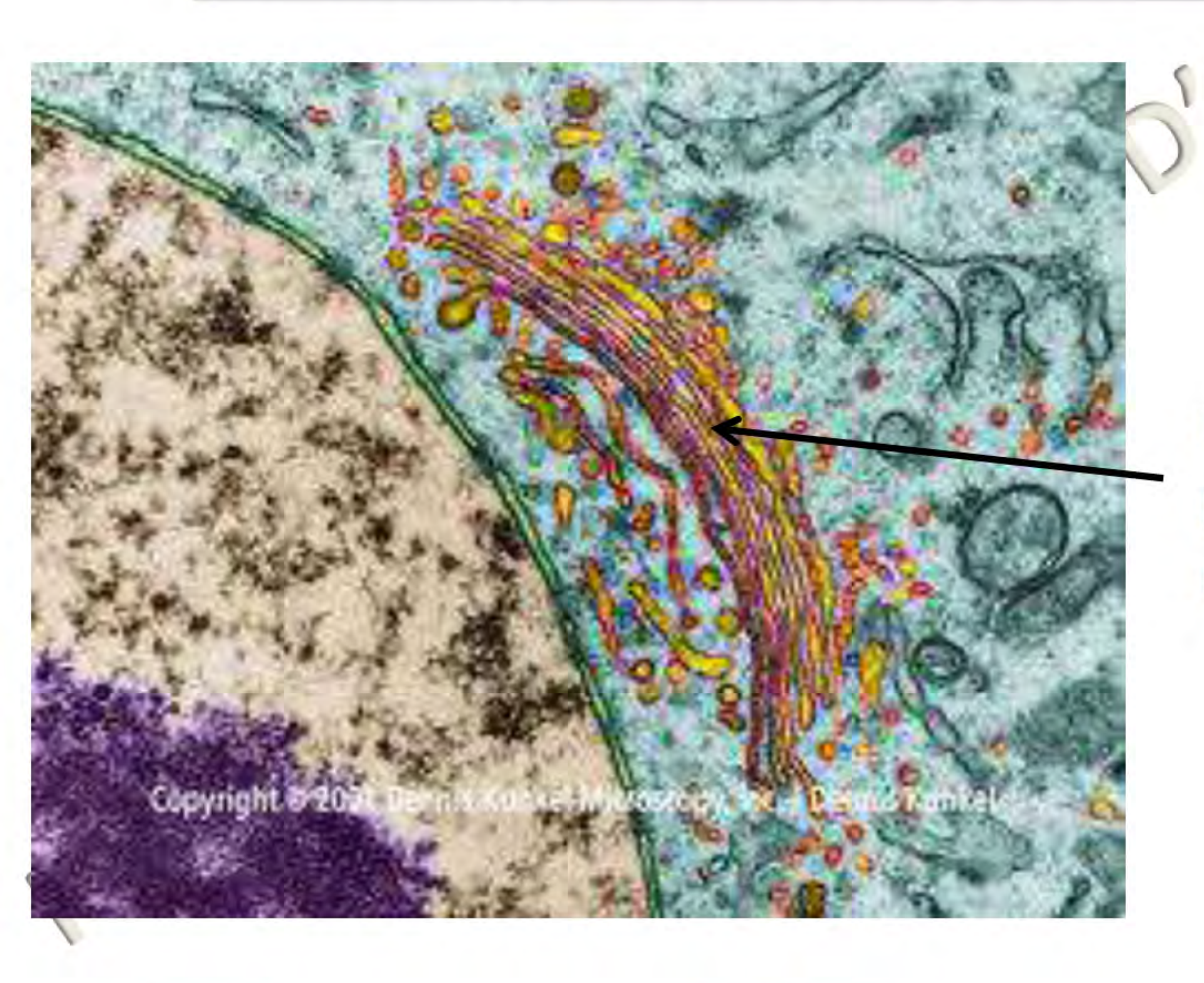
Ensemble de **dictyosomes**

↓

1 dictyosome = 4 à 10 saccules empilés + vésicules de tailles #

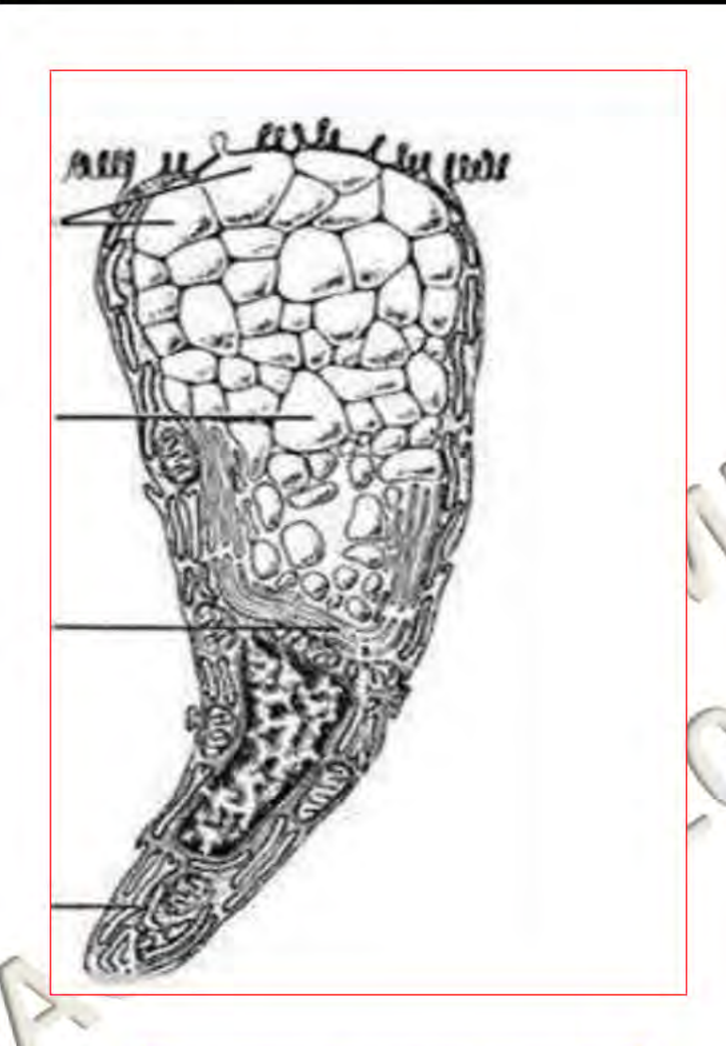
Objectif 2 : Citer les caractéristiques générales de l'appareil de golgi (aspects microscopiques, localisation dans certaines cellules spécialisées)

Localisation cellulaire des dictyosomes



Dictyosome prés du noyau

La localisation tissulaire de l' appareil de Golgi dépend de la forme de la cellule et de son activité de synthèse



Dendrite
Corps de Nissl
Corps de Golgi
Mitochondrie
Nucléole
Noyau
Neurofilament
Microtubule
Cône d'implantation de l'axone
Réticulum endoplasmique lisse
Axone

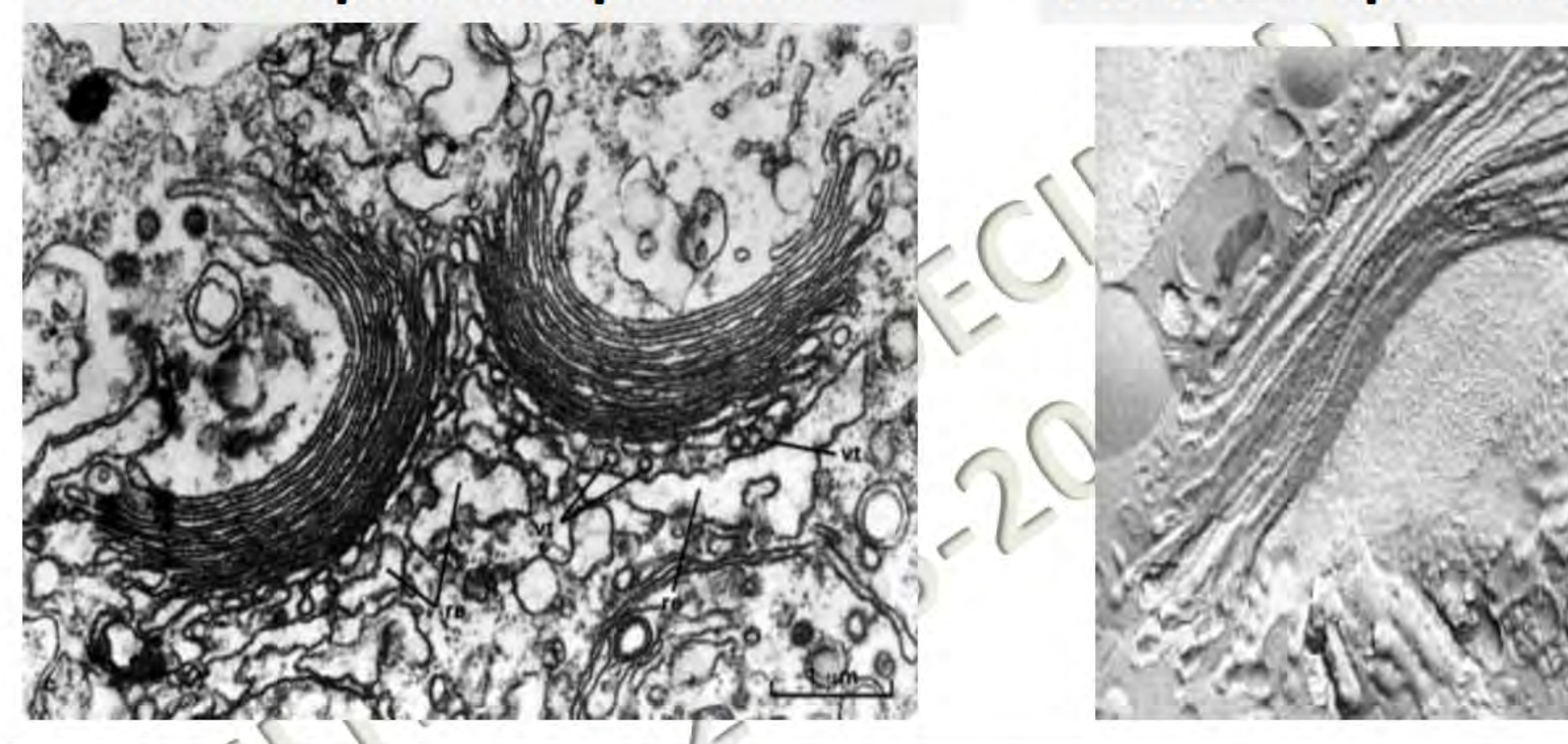
supranucléaire

périnucléaire

Aspect de dictyosomes au ME

Au MET après coupe mince

Au MEB après réplique

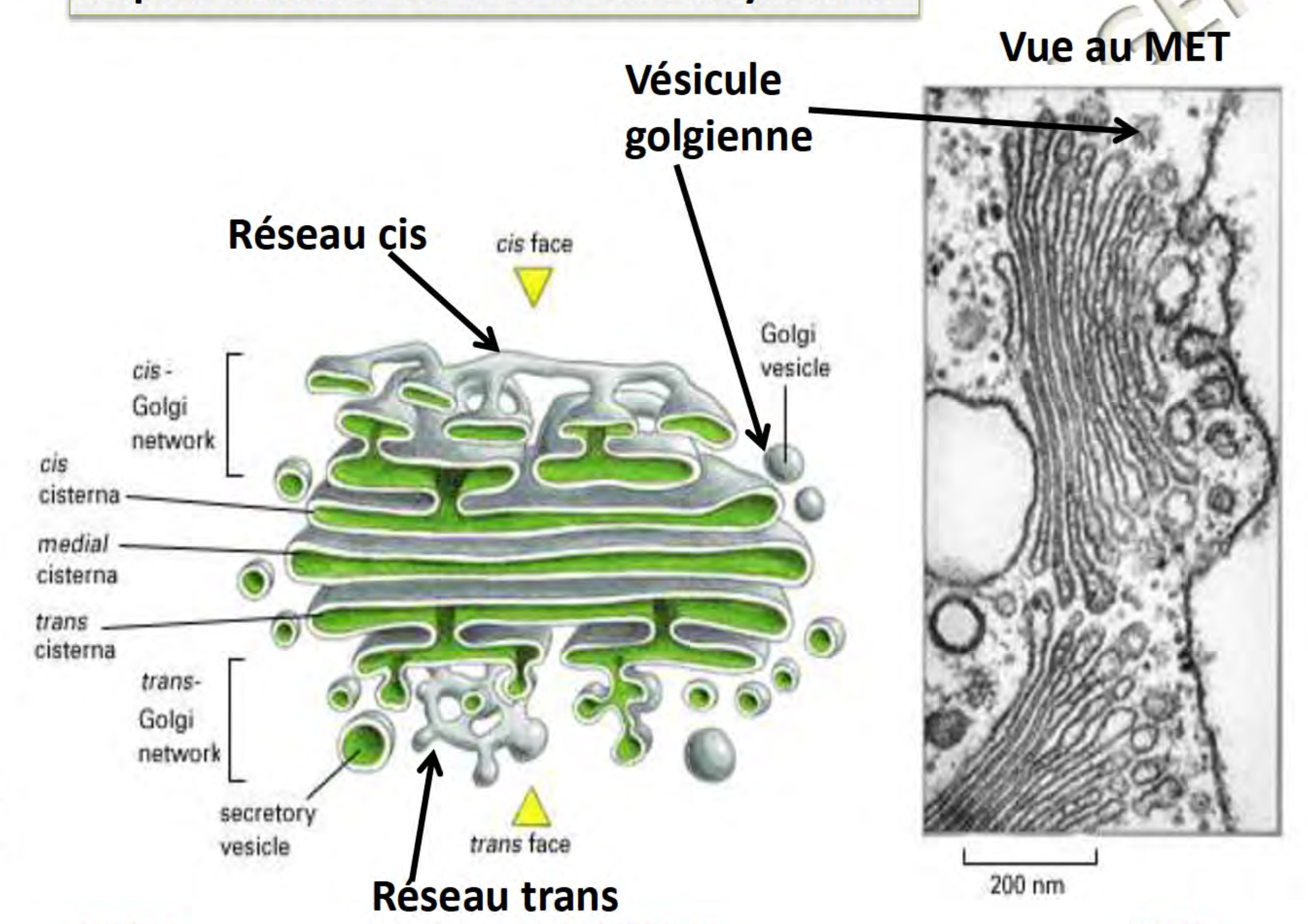


empilement de 4 à 10 Saccules incurvés à bords dilatés

+

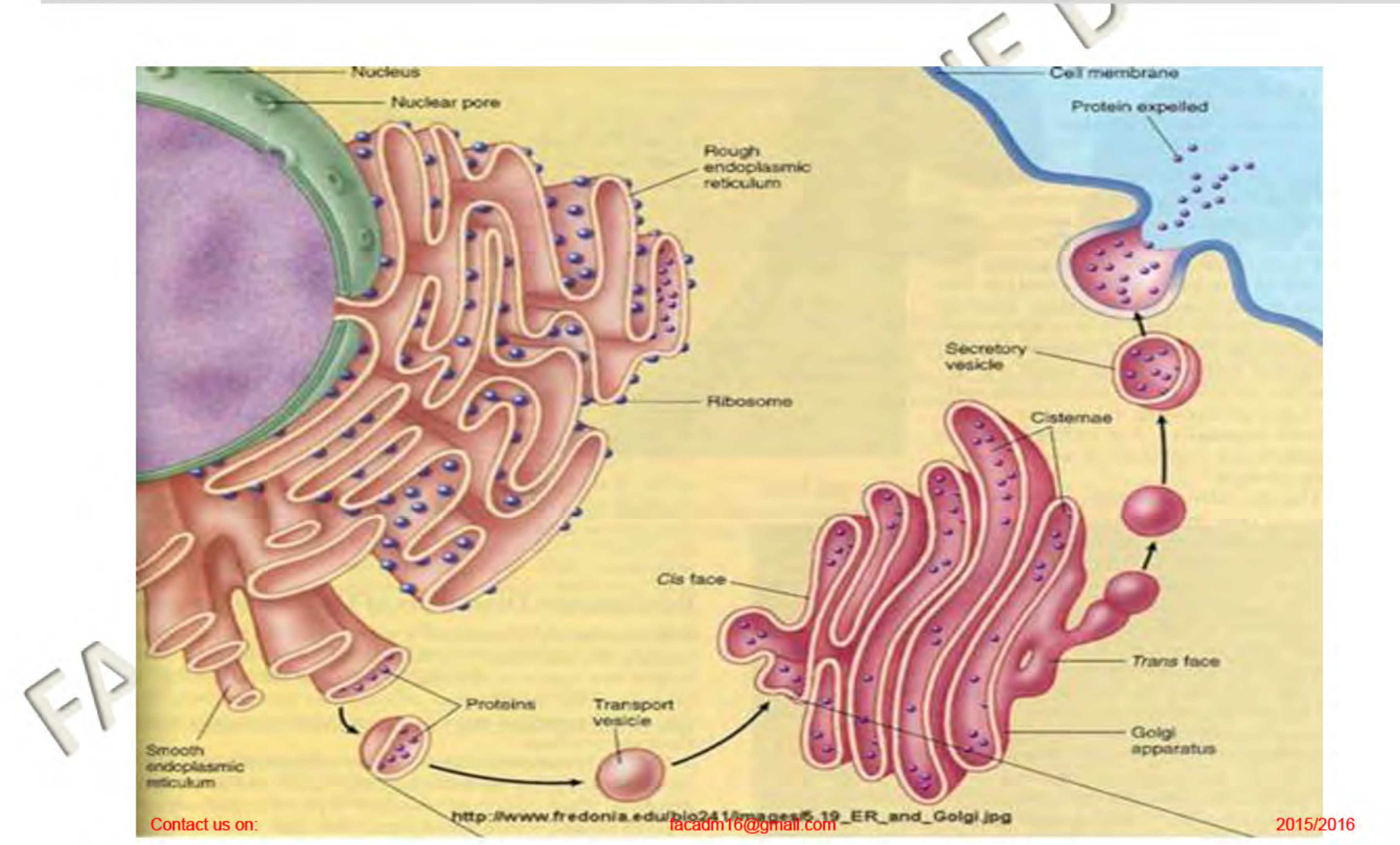
Vésicules de tailles différentes + tubules

Représentation en 3 D d' un Dictyosome

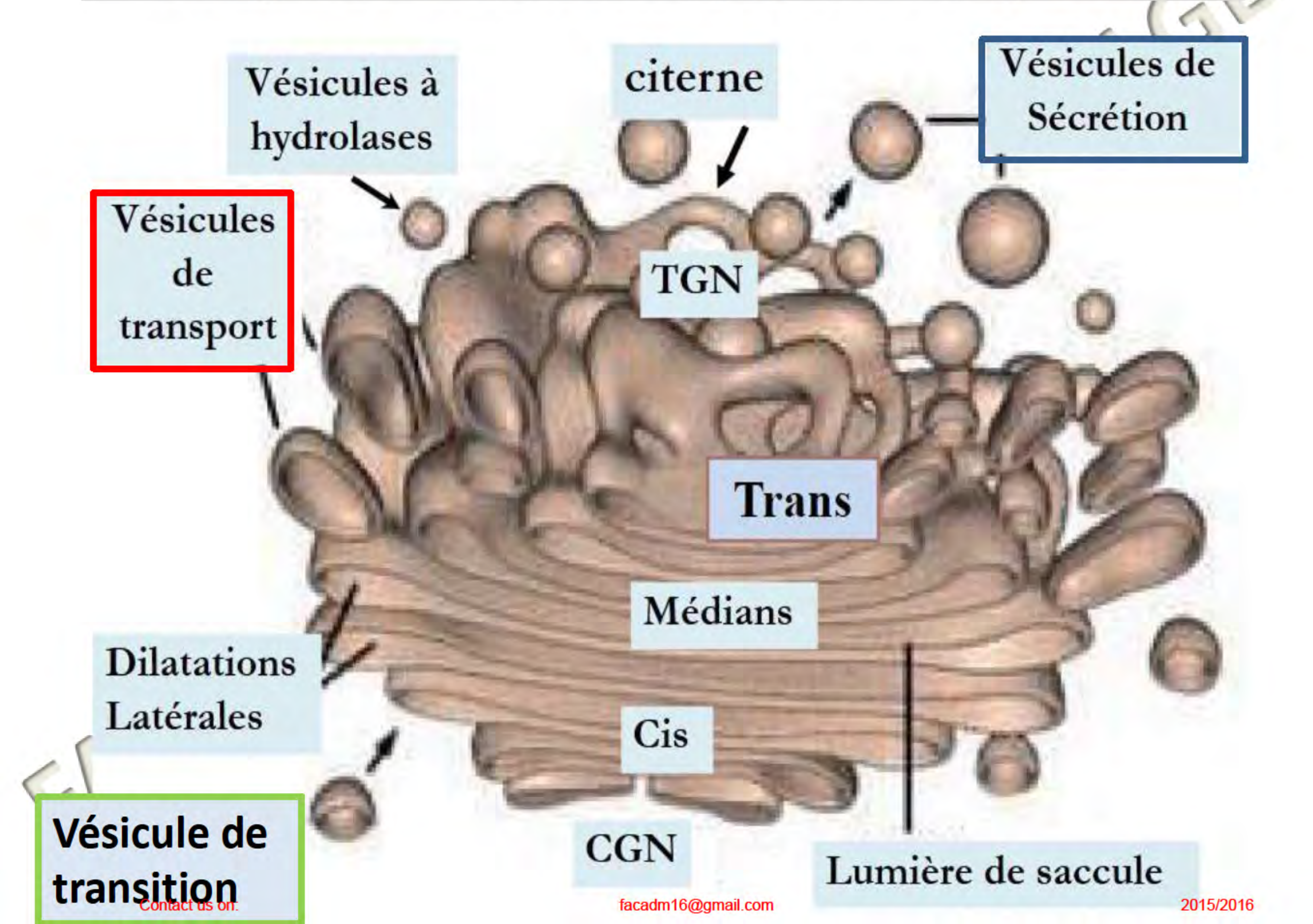


Orientation cellulaire de l'appareil de GOLGI

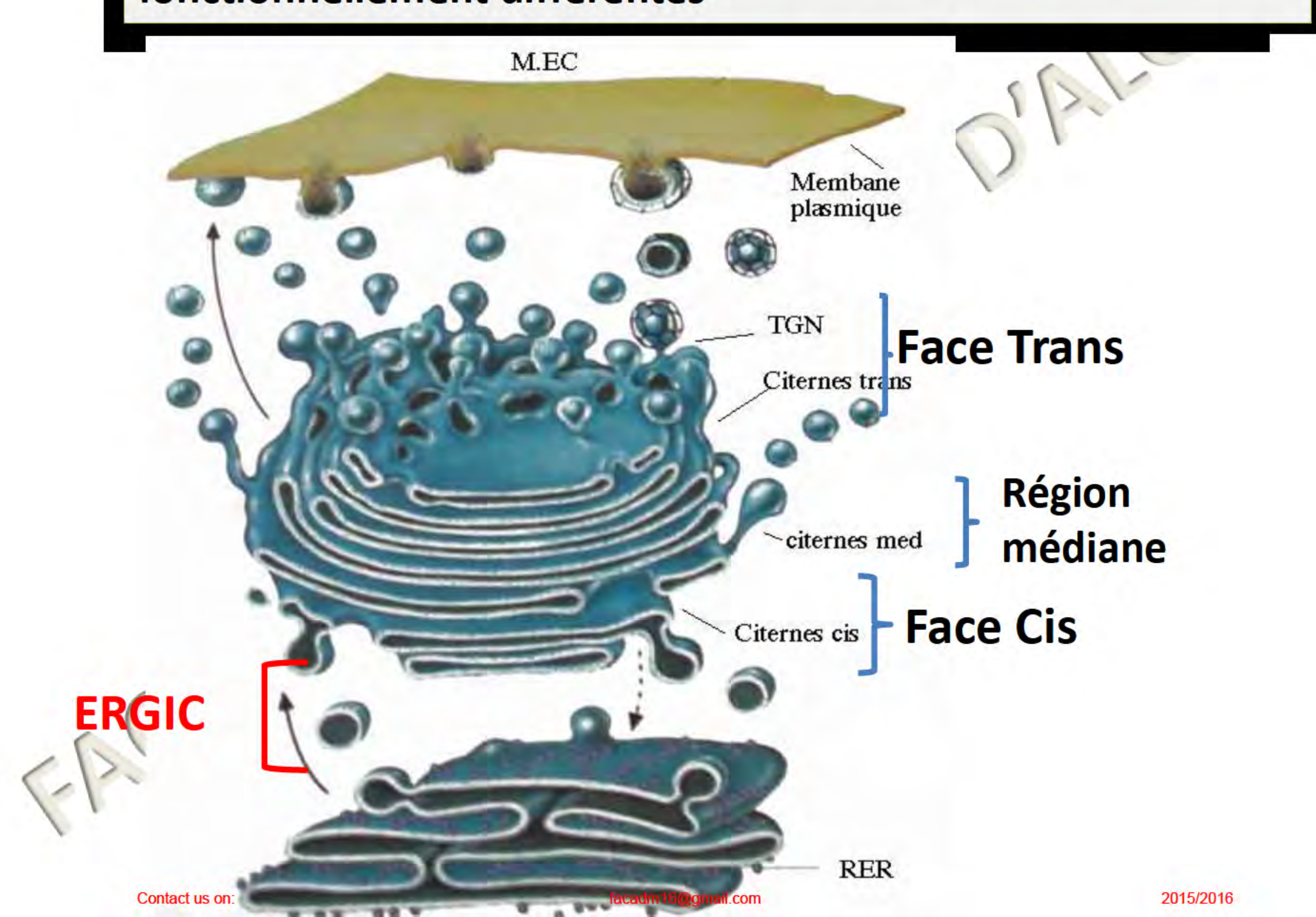
formé de **deux faces** : **face *cis***, face **d'entrée** des protéines sécrétées par le réticulum et la **face *trans***, face **de sortie** des vésicules.



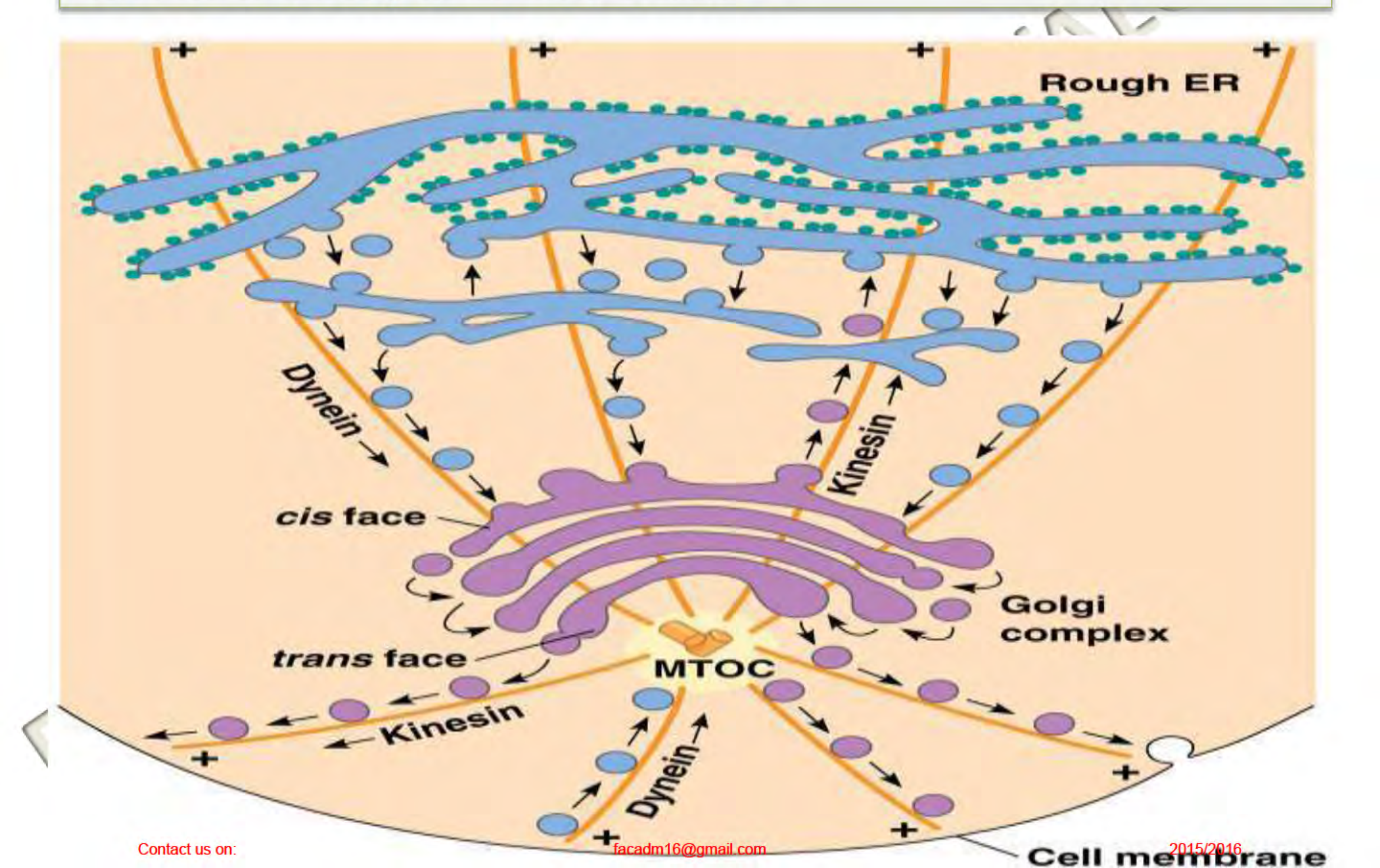
Trois types de vésicules accompagnent le dictyosome



Chaque Dictyosome est polarisé , partagé en 3 régions fonctionnellement différentes

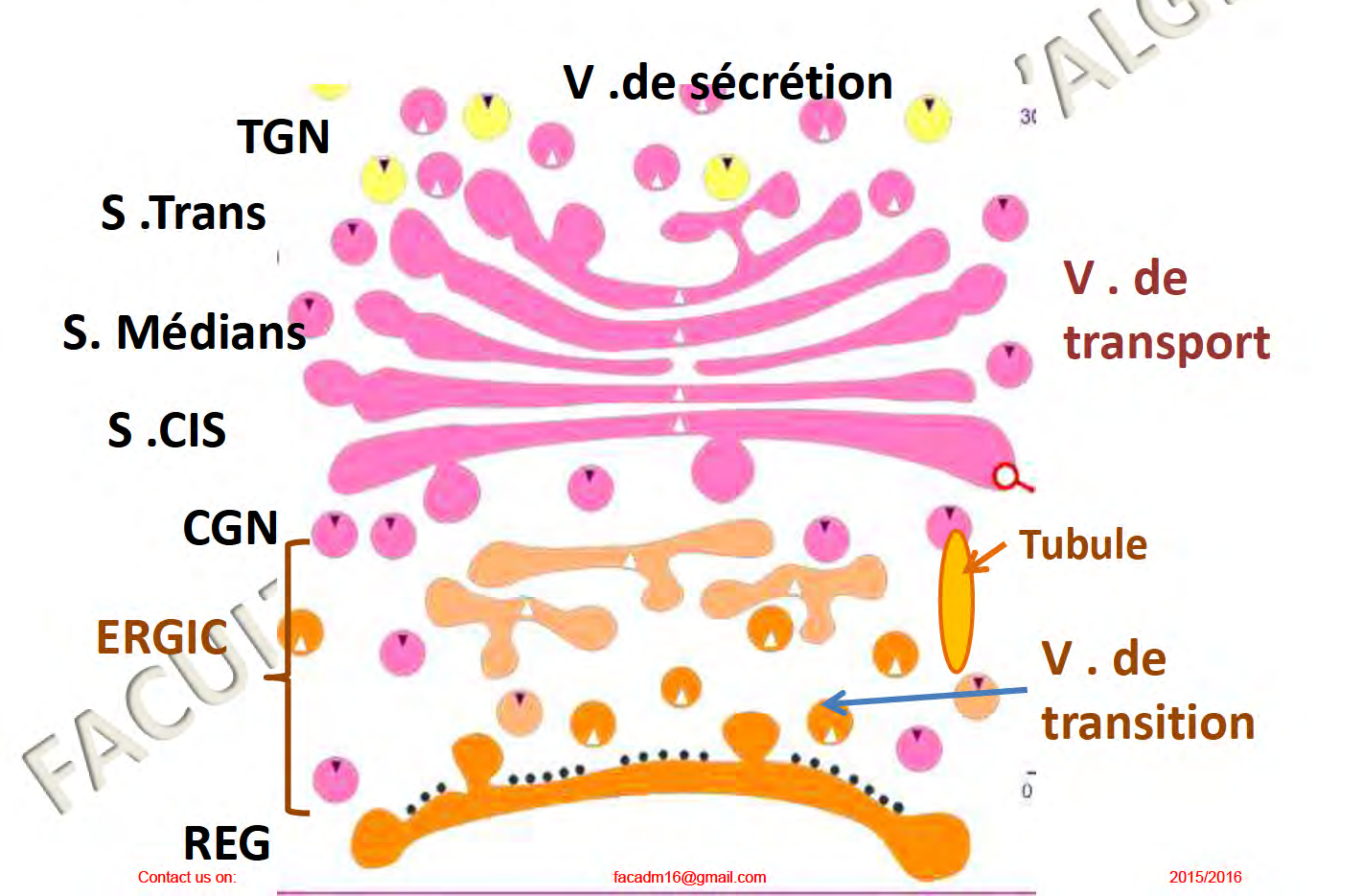


la polarité et la dynamique des dictyosomes sont maintenues essentiellement par les microtubules



Objectif 3 - Etudier les caractéristiques chimiques et morpho fonctionnelles de l'appareil de golgi .

Relation morpho fonctionnelle RE - Appareil de Golgi



Les dictyosomes golgiens assurent :

Modifications post –traductionnels =

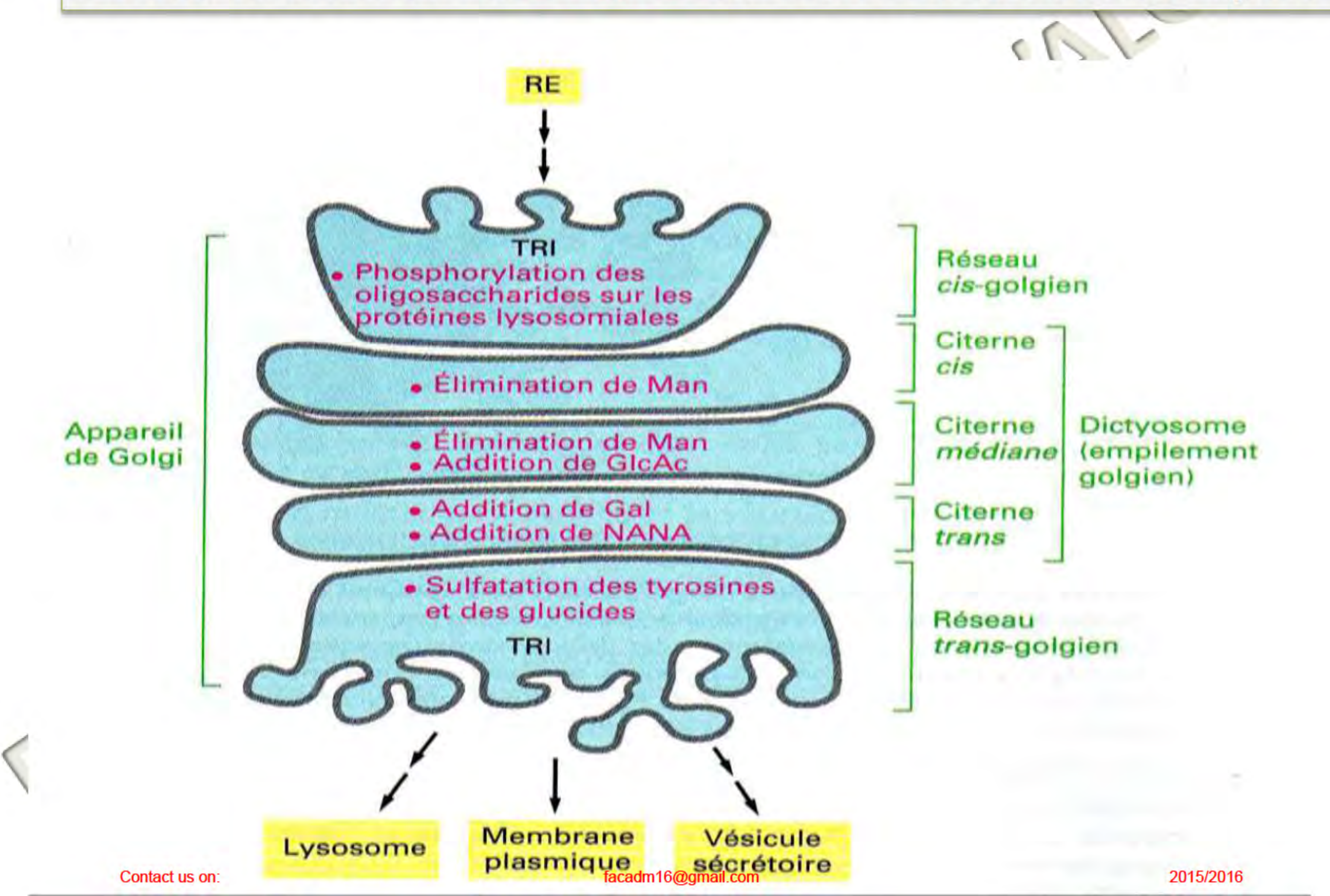
- Tri
- Emballage
- Adressage

Le TRI moléculaire

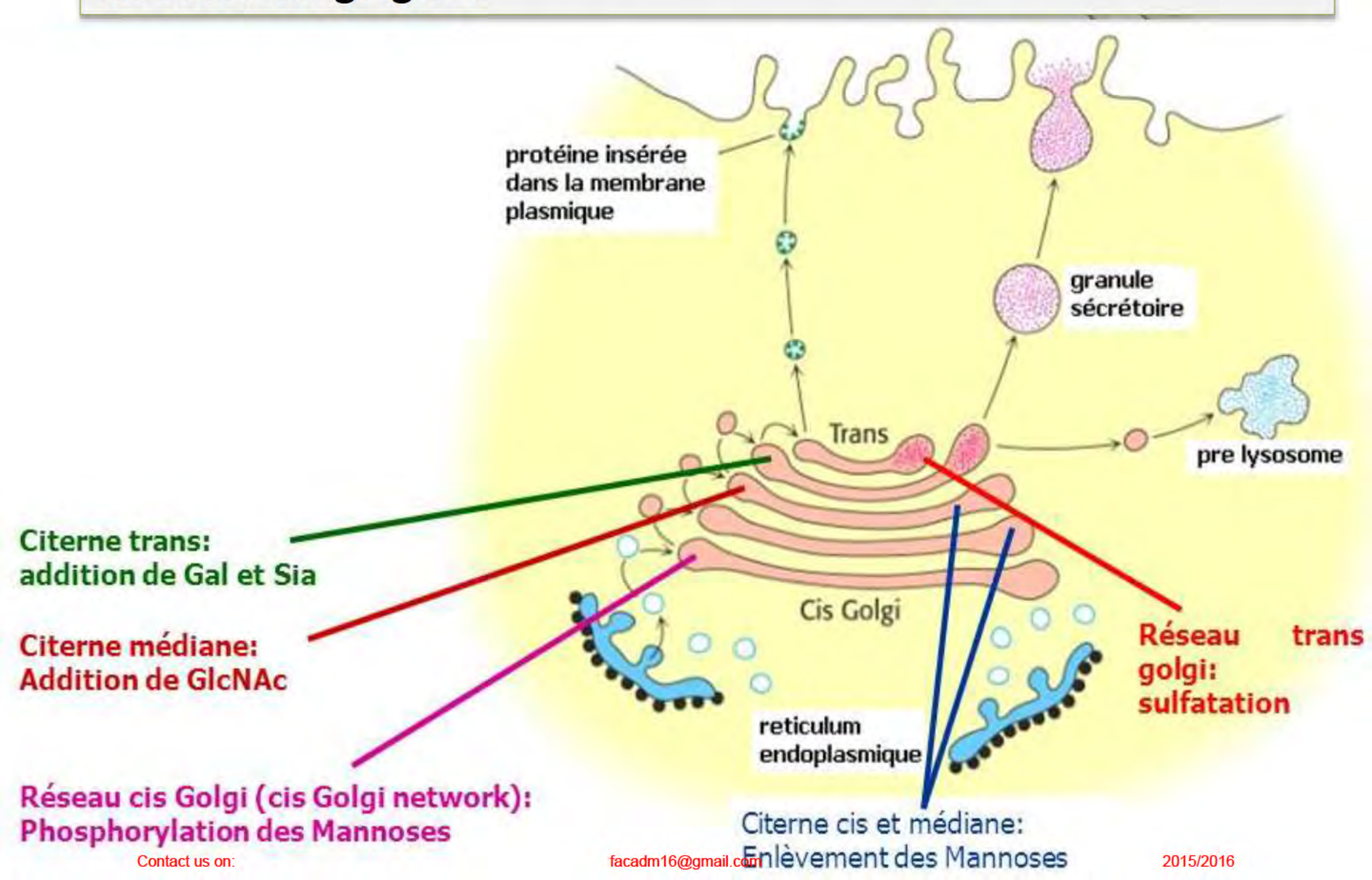
- Correspond à une caractérisation des protéines et glycoprotéines par addition ou élimination de groupements:
(phosphate, ose, sulfate, clivage peptidique)

- Spécifique à chaque saccule en raison de la spécificité des enzymes

Les saccules d'un dictyosome assurent un étiquetage des molécules avant de les emballer dans des vésicules de transport



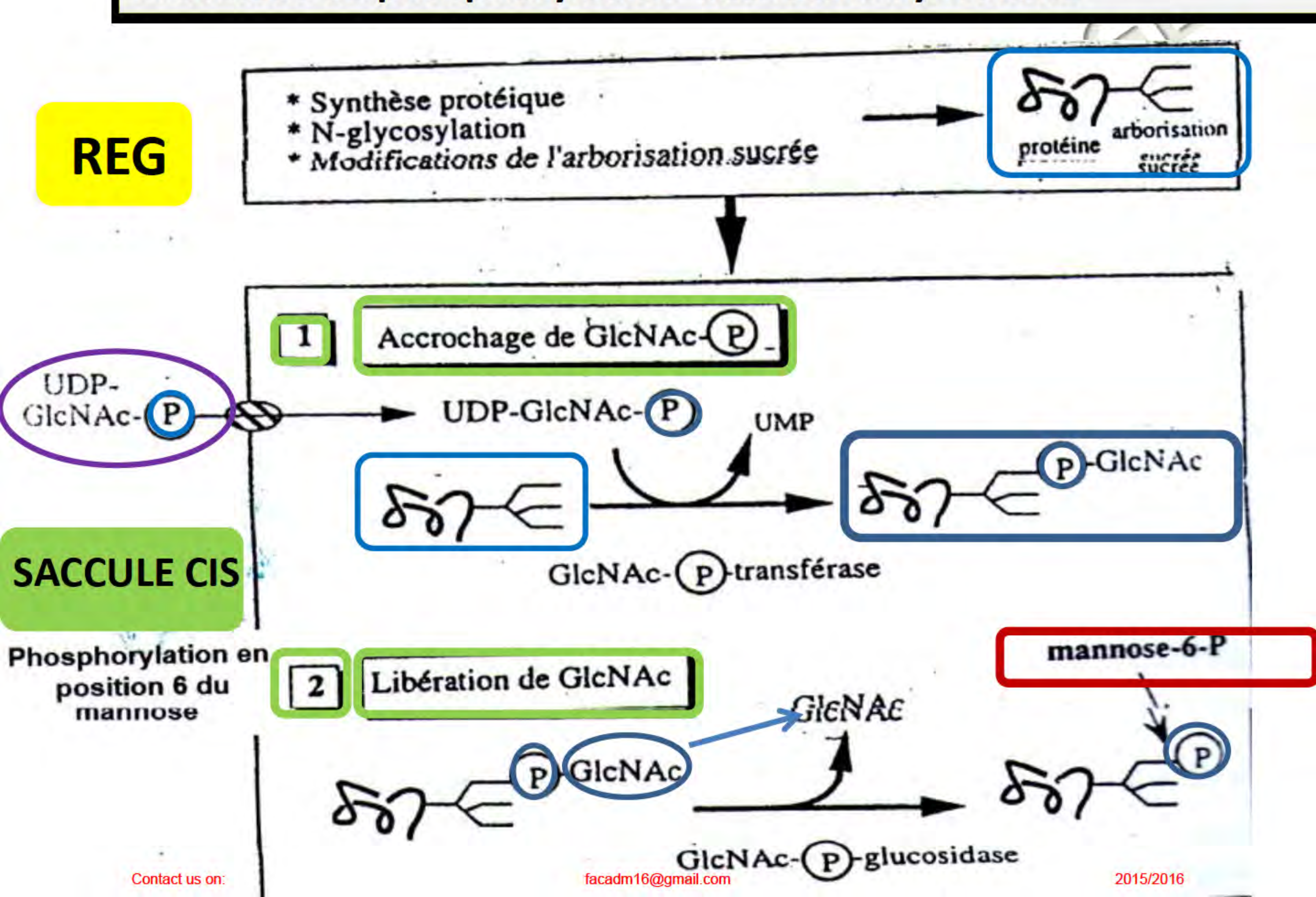
Ces modifications se déroulent de manière séquentielles dans les saccules golgiens



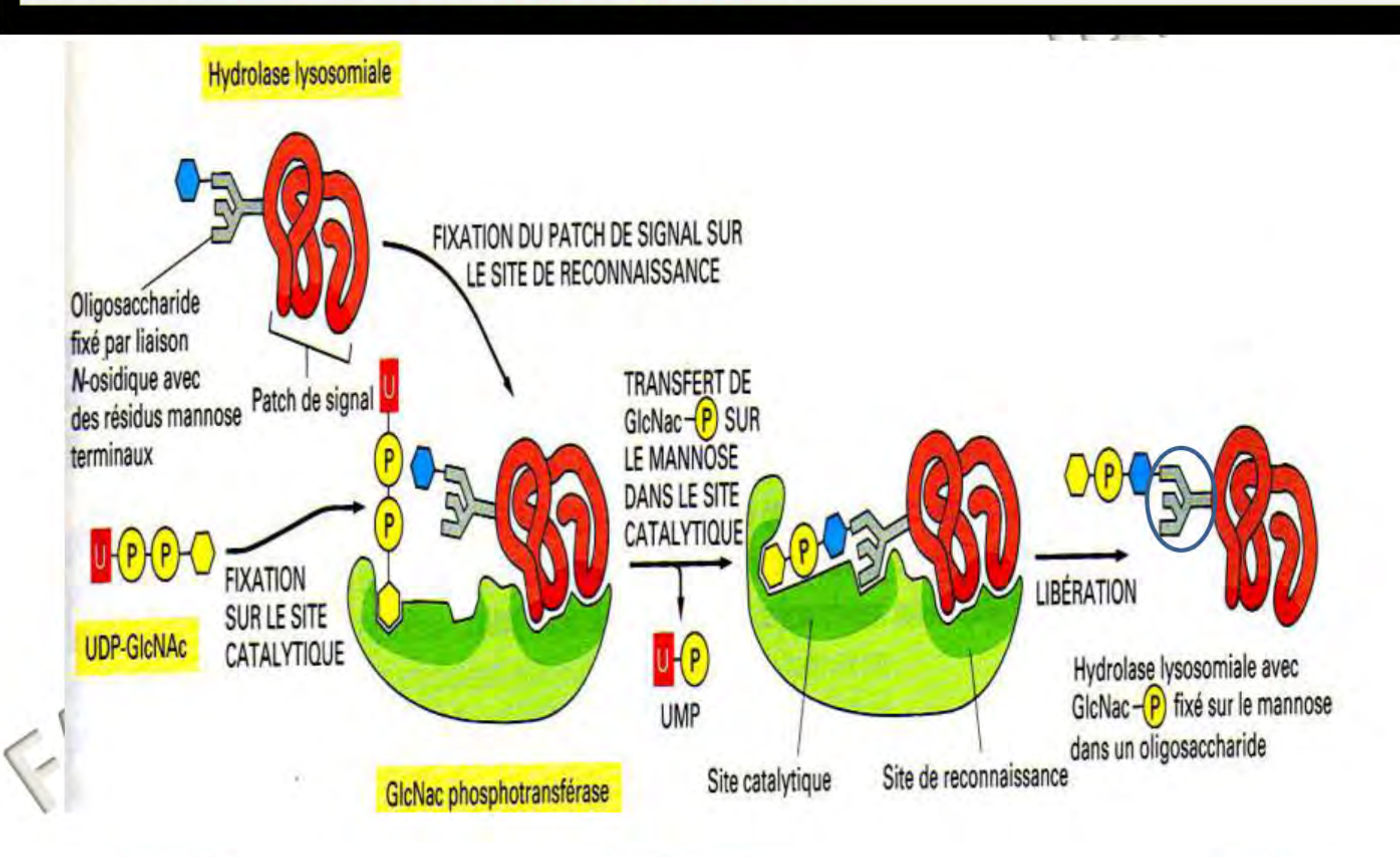


Phosphorylation des résidus mannoses en position C 6 de glycoprotéines solubles destinées à assurer la fonction d'hydrolases acides

Processus de phosphorylation des futurs hydrolases



Une fois dans le Golgi la phosphorylation par la GLcNac Phospho transférase sur un mannose de cette hydrolase lui confère une étiquette « mannose 6 phosphate »

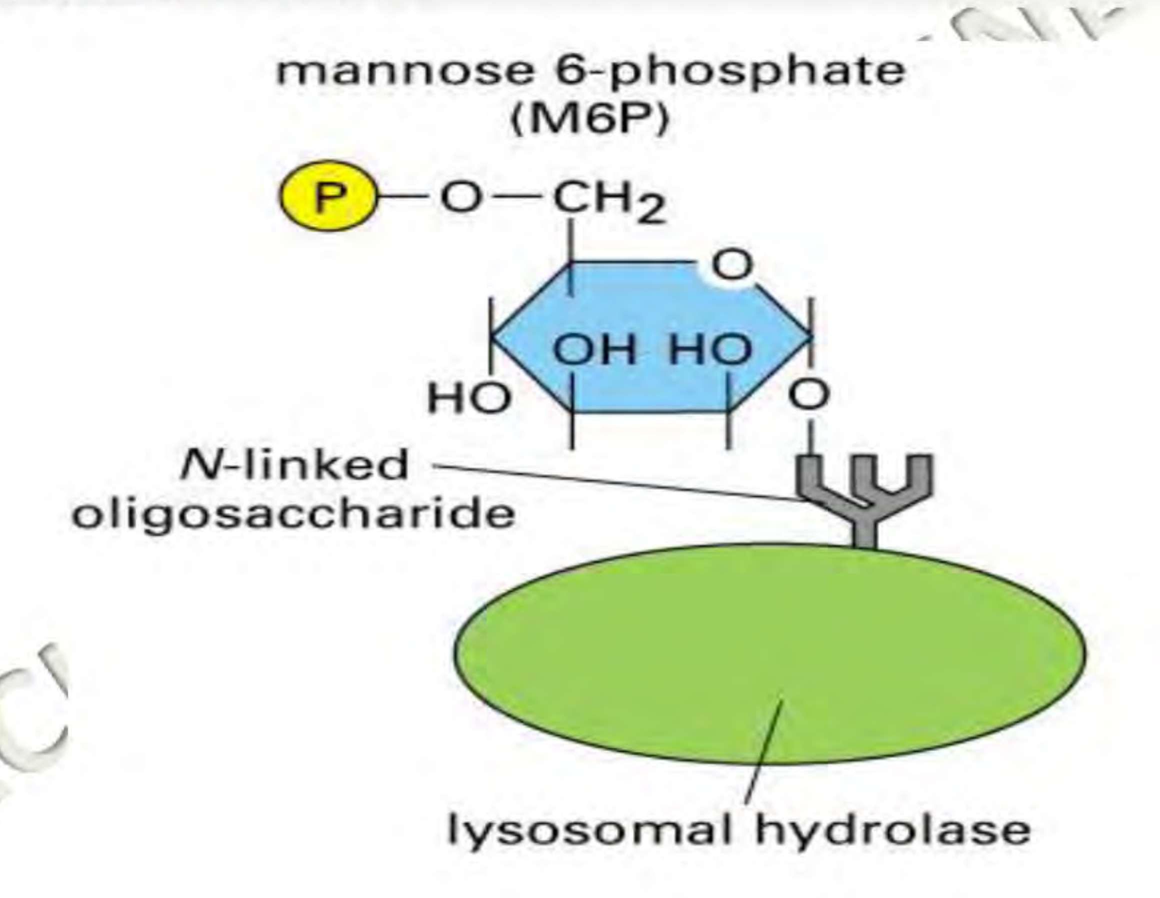


Processus de la phosphorylation

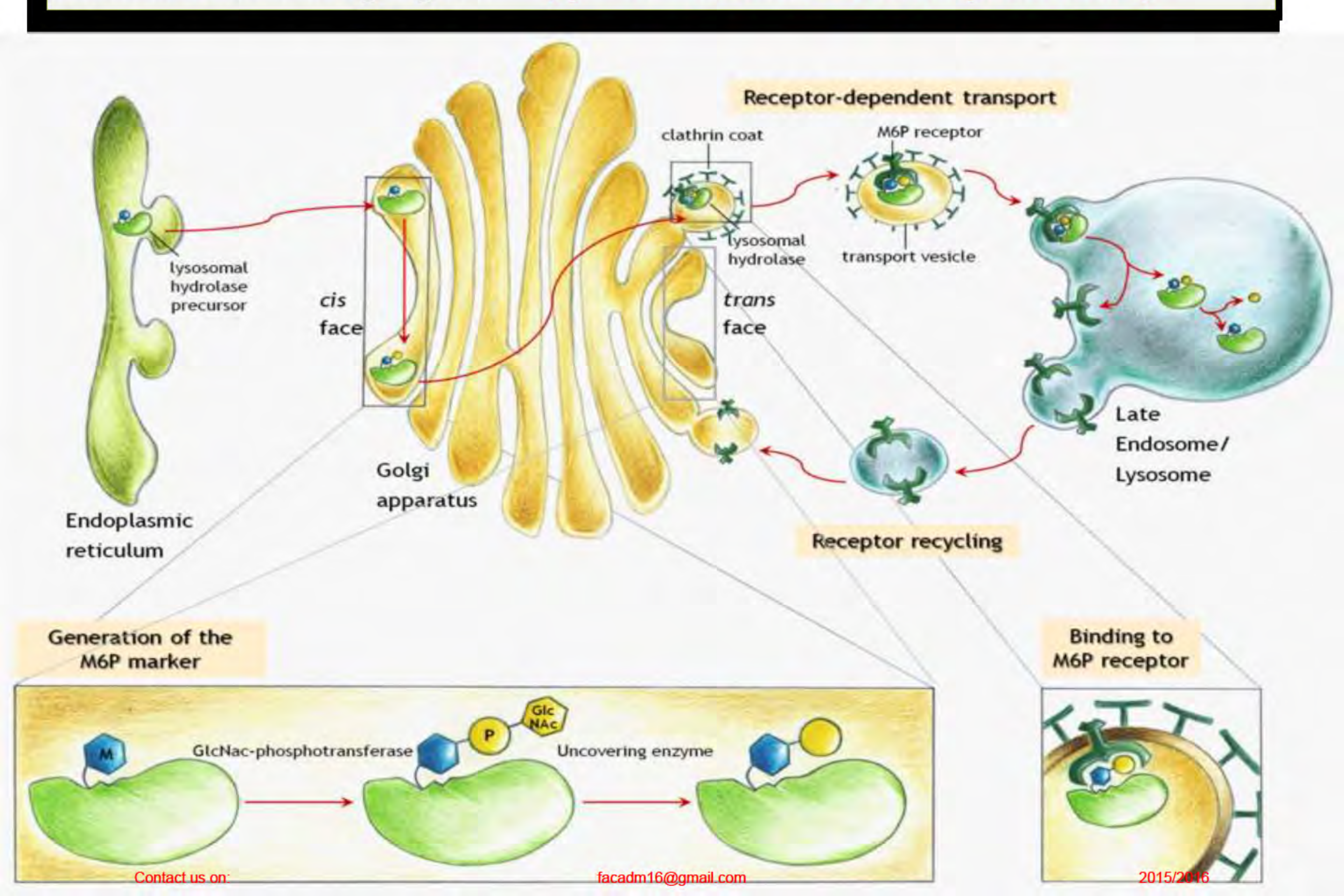
- Formation d' un complexe **nucléotide –sucre P** dans le cytosol
- Importation du complexe à travers une **perméase antiport** membranaire
- Dissociation du complexe importé dans la lumière et recyclage du nucléotide déphosphorylè
- **Accrochage** du phospho-sucre sur le **C6** d'un **mannose** de la chaine sucrée par la **GlcNAc -Phospho transférase** (marqueur du cis)
- **Libération** du **sucre GlcNac** sous l'action de la phospho glucosidase

Résultat :

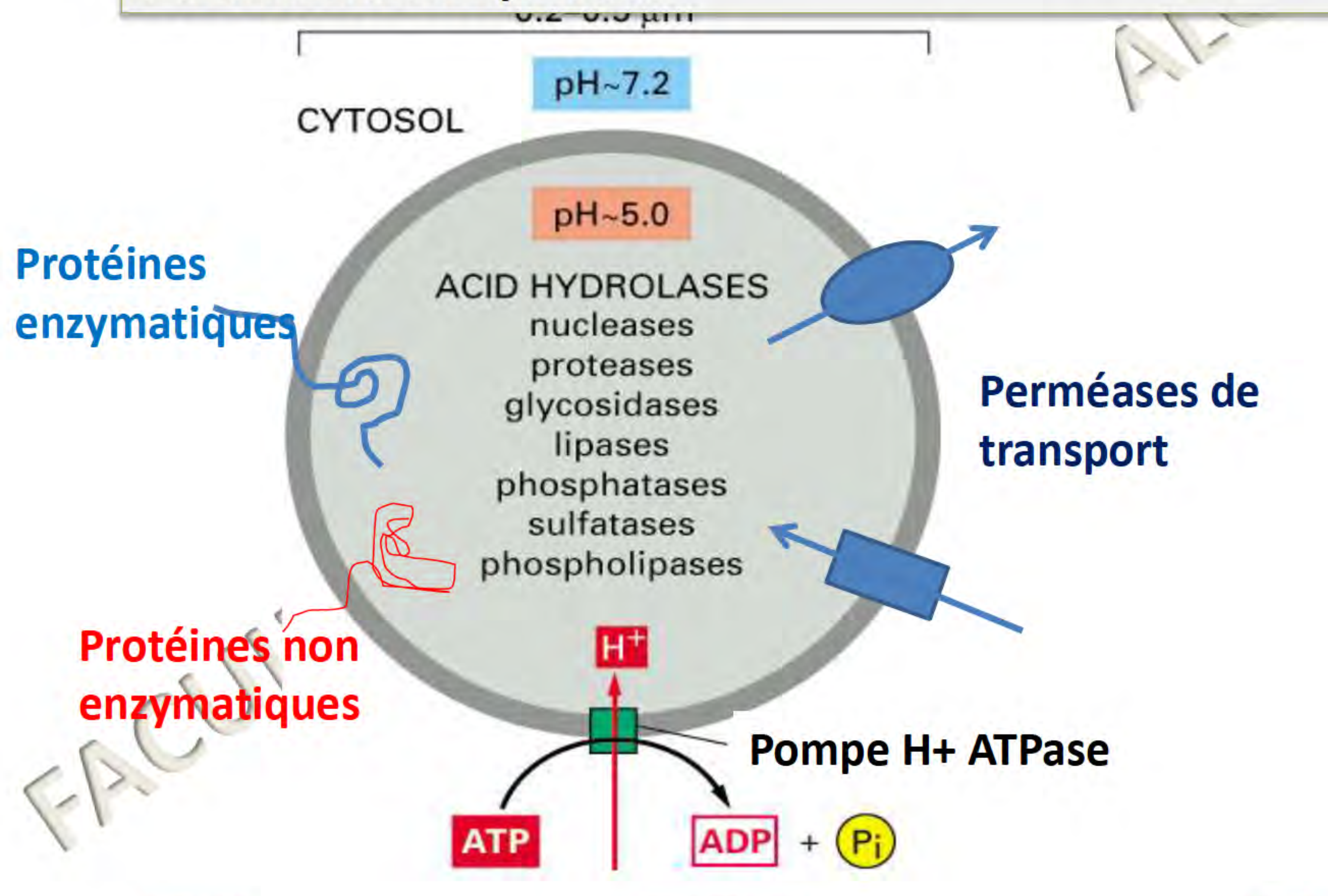
La glycoprotéine porte un phosphate sur le C 6 d'un mannose : c'est son signal d'adressage en tant que hydrolase acide



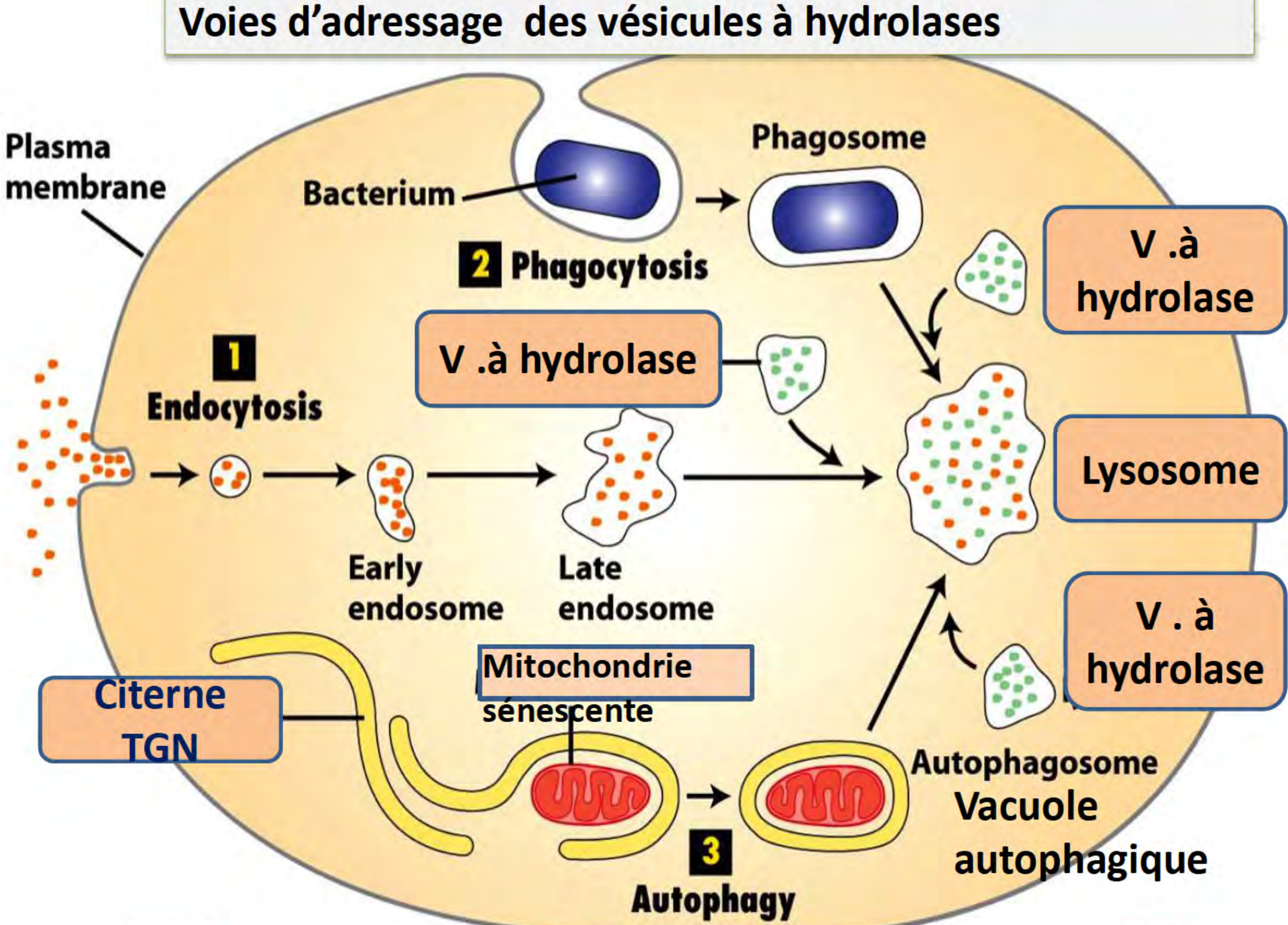
Reconnaissance hydrolase - M 6P par son récepteur au niveau du réseau trans golgien (p . 37 schéma 13 complément)



Représentation simplifiée de l'architecture moléculaire d'une vésicule à hydrolase



Voies d'adressage des vésicules à hydrolases

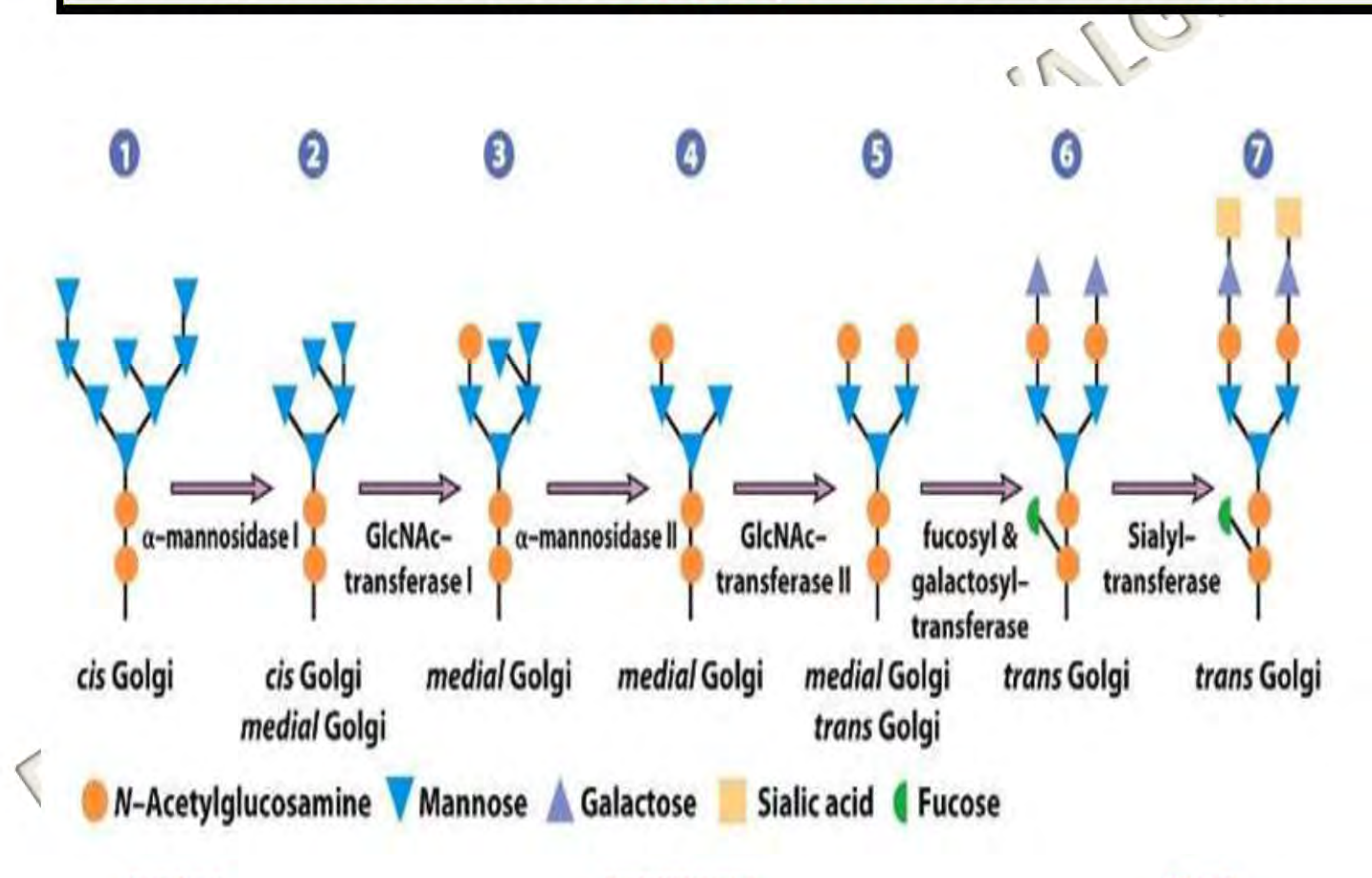


Saccules cis - Médians - Trans

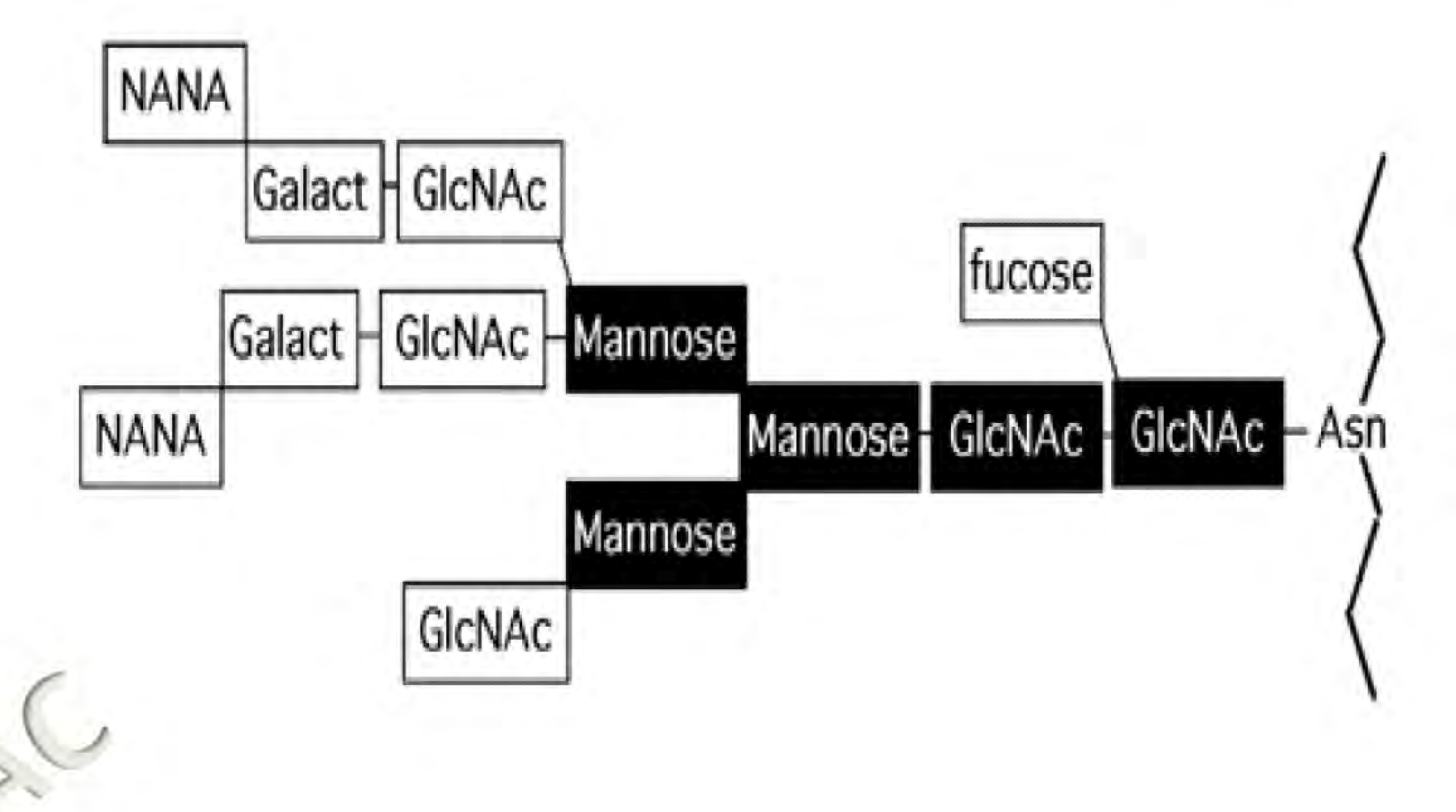
- Elimination de 5 mannoses
- Addition de nouveaux sucres : Gal , GlcNAc , GalNac ,NANA

} Maturation des protéines N glycosylées

Maturation de la chaine de N glycosylation dans le Trans golgien



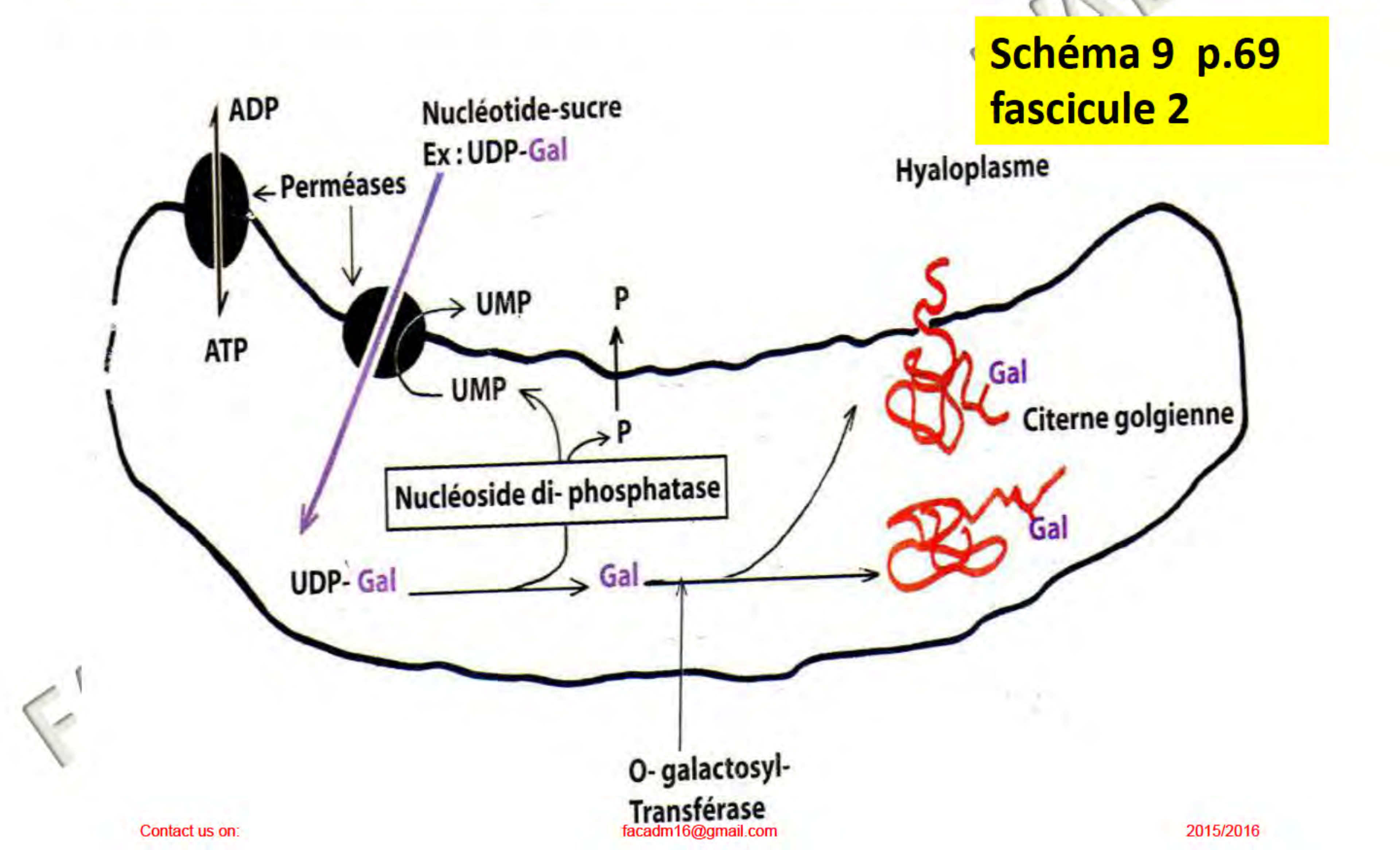
Chaine définitive de la N. glycosylation



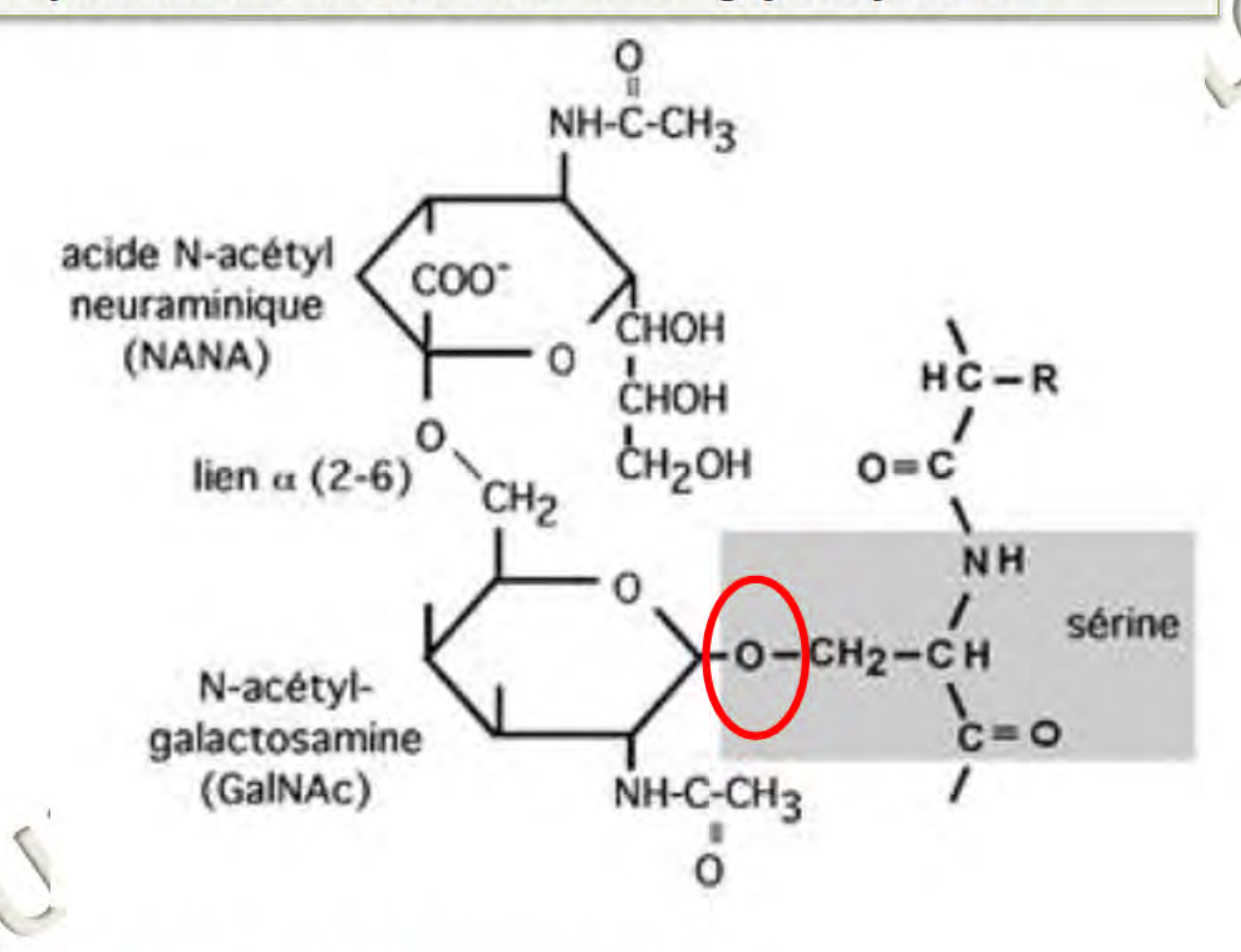
Saccules médian - Trans

La O glycosylation

Le Processus de O glycosylation concerne les protéines solubles et membranaires sur leur domaine luminal



Séquence consensus de la O .glycosylation



Mécanisme de la O glycosylation :
aller à complément p .37

Processus de la O glycosylation p.37

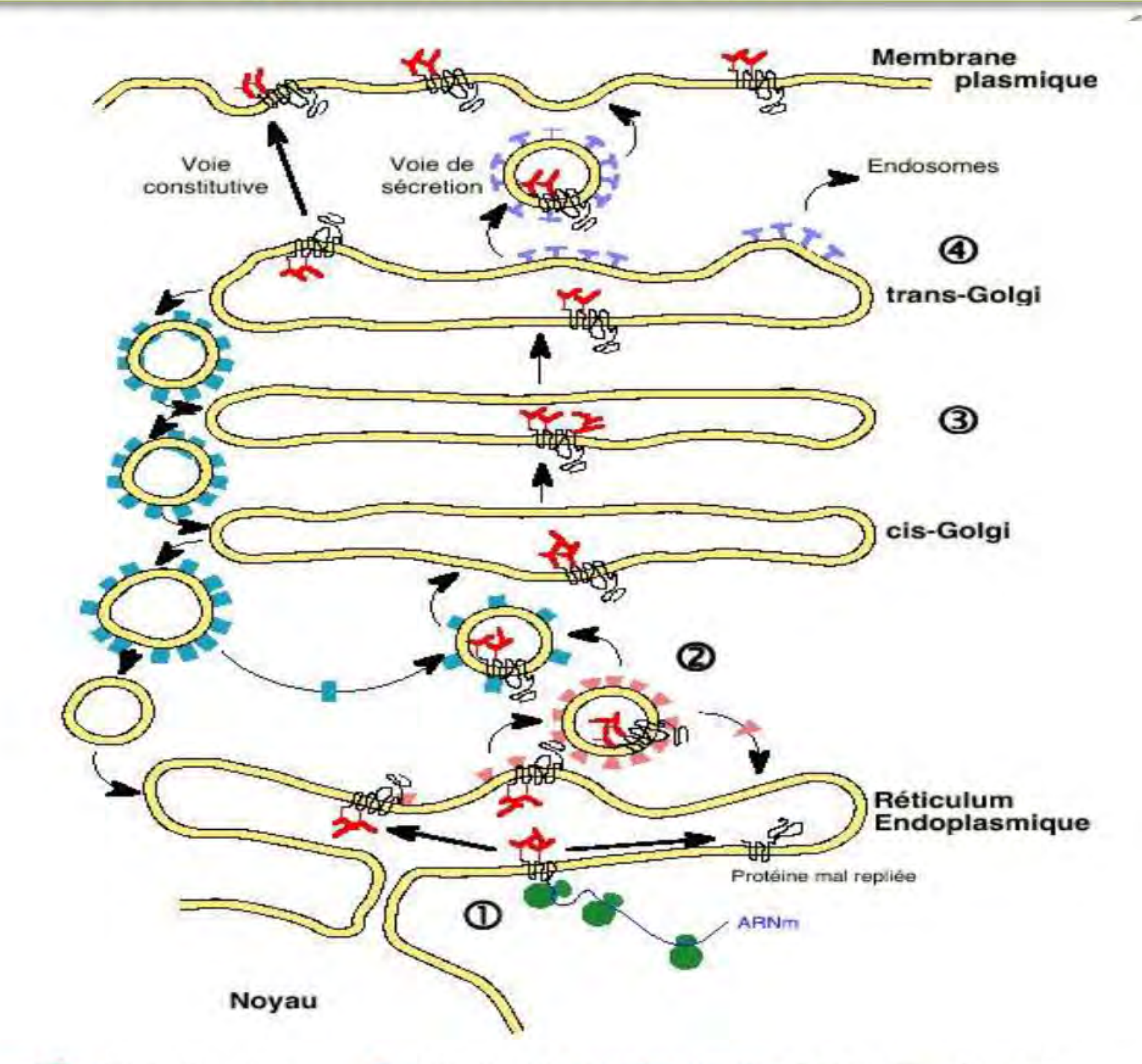
- Les sucres synthétisés dans la cytosol sont apportés un à un liés à des nucléotides (ex : UDP – galactose)

- Importation du couple nucléotide – sucre dans la lumière du golgi (trans ensuite médian) par une perméase antiport

- Déphosphorylation du nucléotide et libération du sucre sous l'action de l'enzyme spécifique du Golgi ;la nucléoside diphosphatase

- Le sucre est lié par un O. glycosyl -transférase sur l'oxygène porté par un acide aminé Sérine ou Thréonine de la protéine .

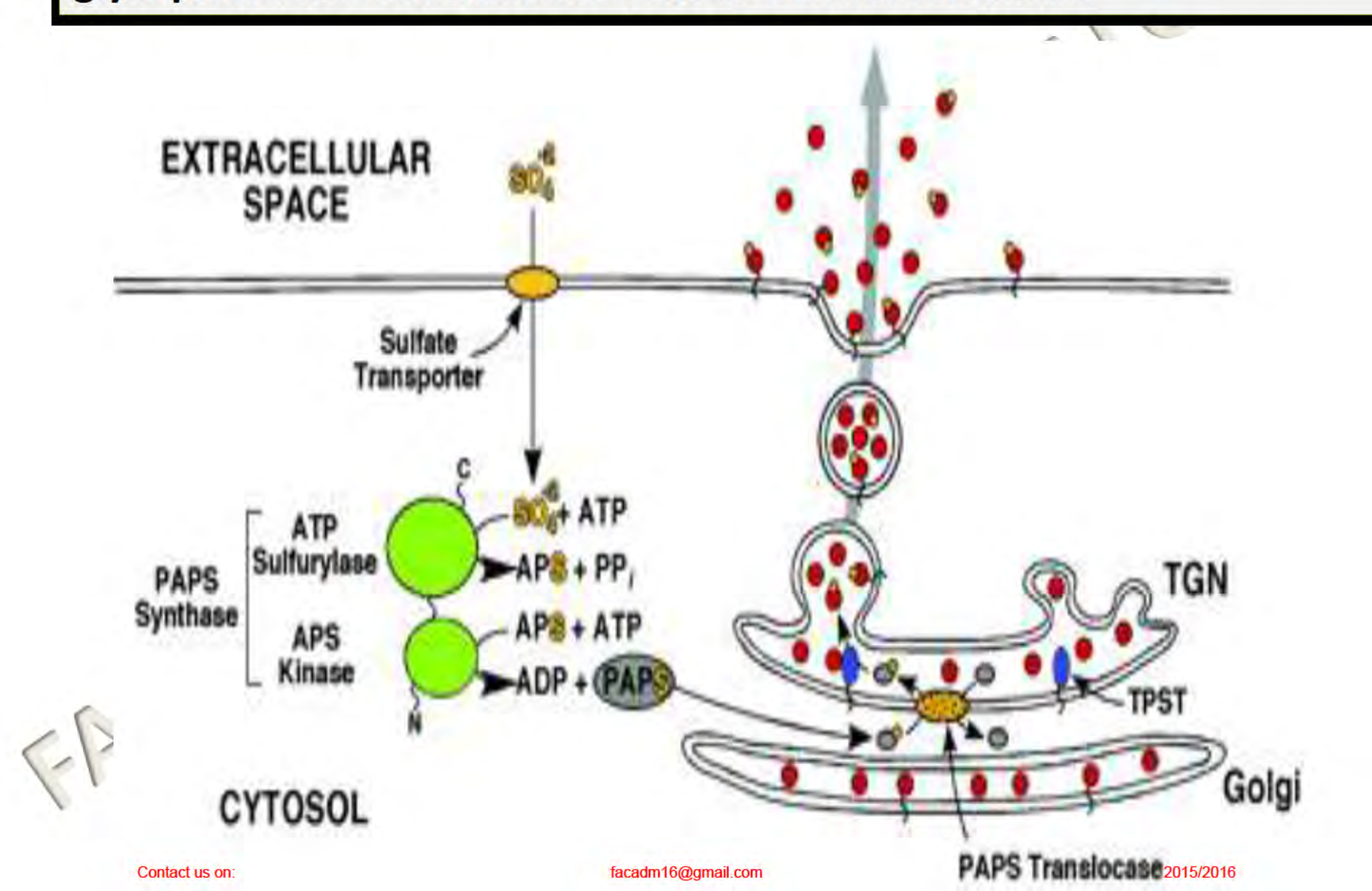
La glycosylation des protéines membranaires est à l'origine de la formation du glycocalyx extracellulaire



Saccule Trans

Sulfatation des composants de la matrice extracellulaire

La sulfatation c'est l'ajout d'un groupement sulfate (SO_4^{2-}) à des glycoprotéines sécrétées de la MEC ou membranaire



Processus de sulfatation p.38

- Construction cytosolique du donneur du sulfate : le PAPS
- Entrée dans la lumière du Trans par une Translocase -PAPS
- Transfert du groupement SO_4^- par une sulfotransférase sur la glycoprotéine

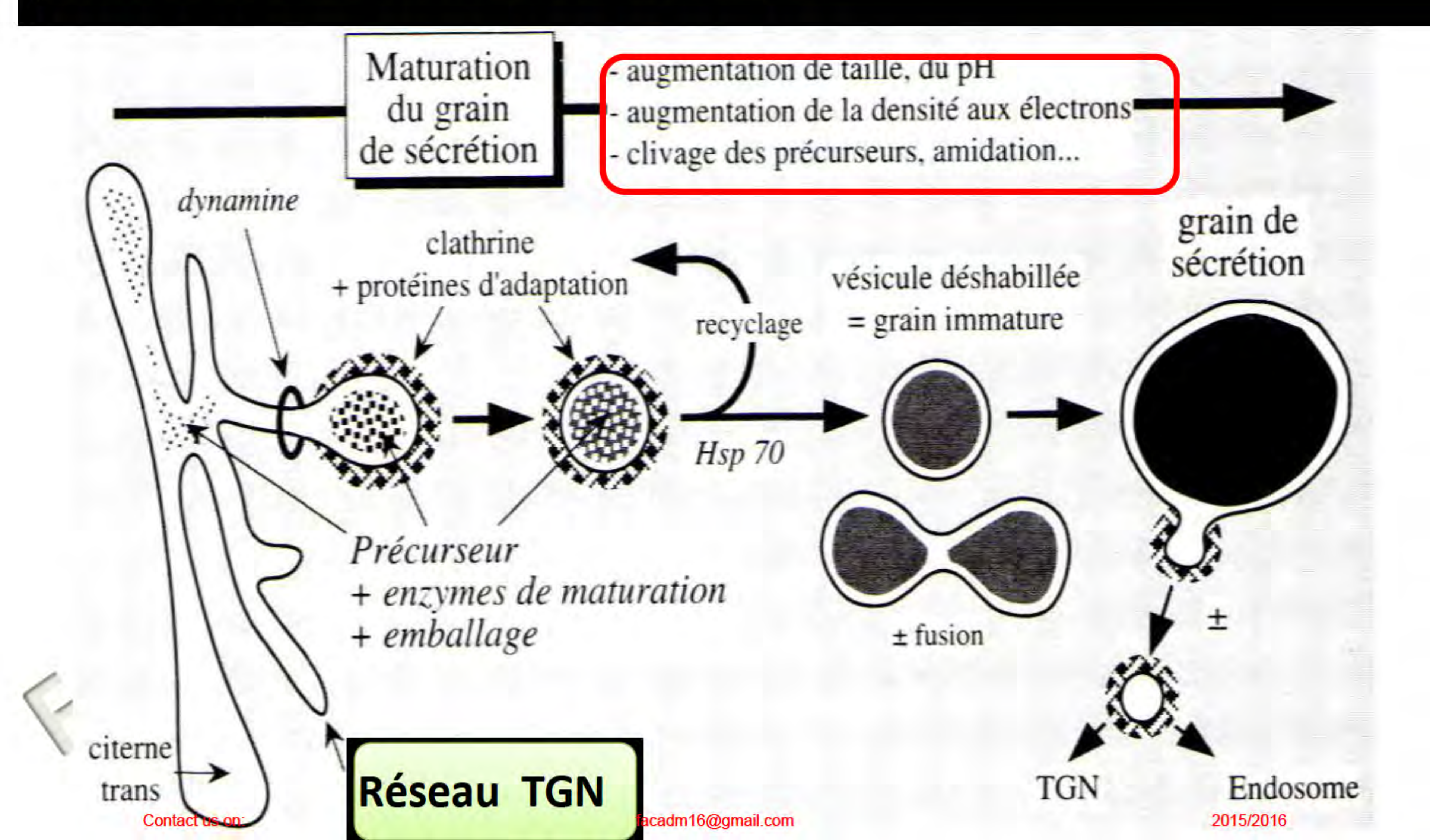
L'accrochage se fera sur :

- Les acides aminés : Serine /Tyrosine / thréonine
- Oses de la chaine de glycosylation

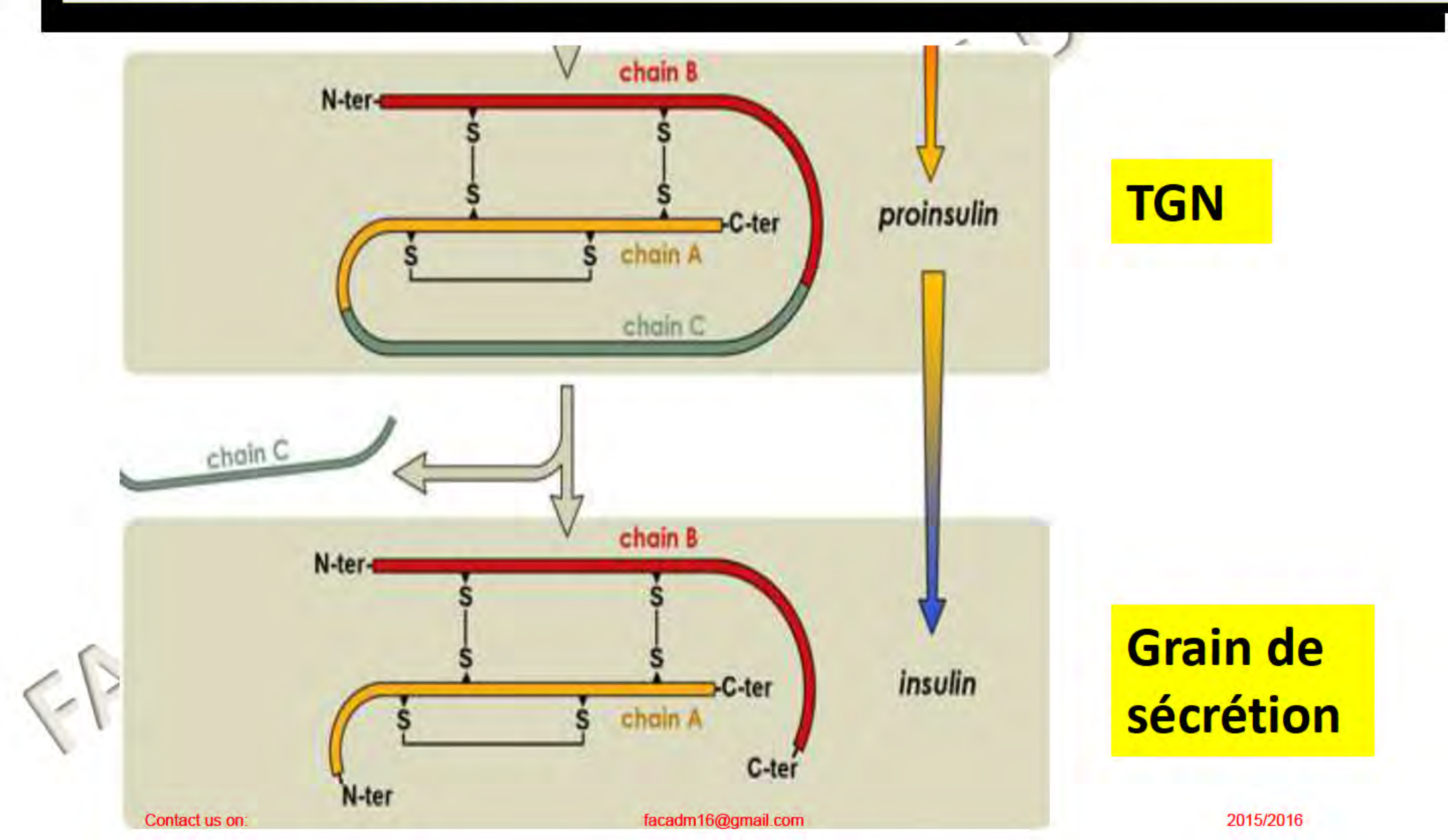
TGN et vésicules de sécrétion

Maturation des produits de sécrétion par clivage protéolytique

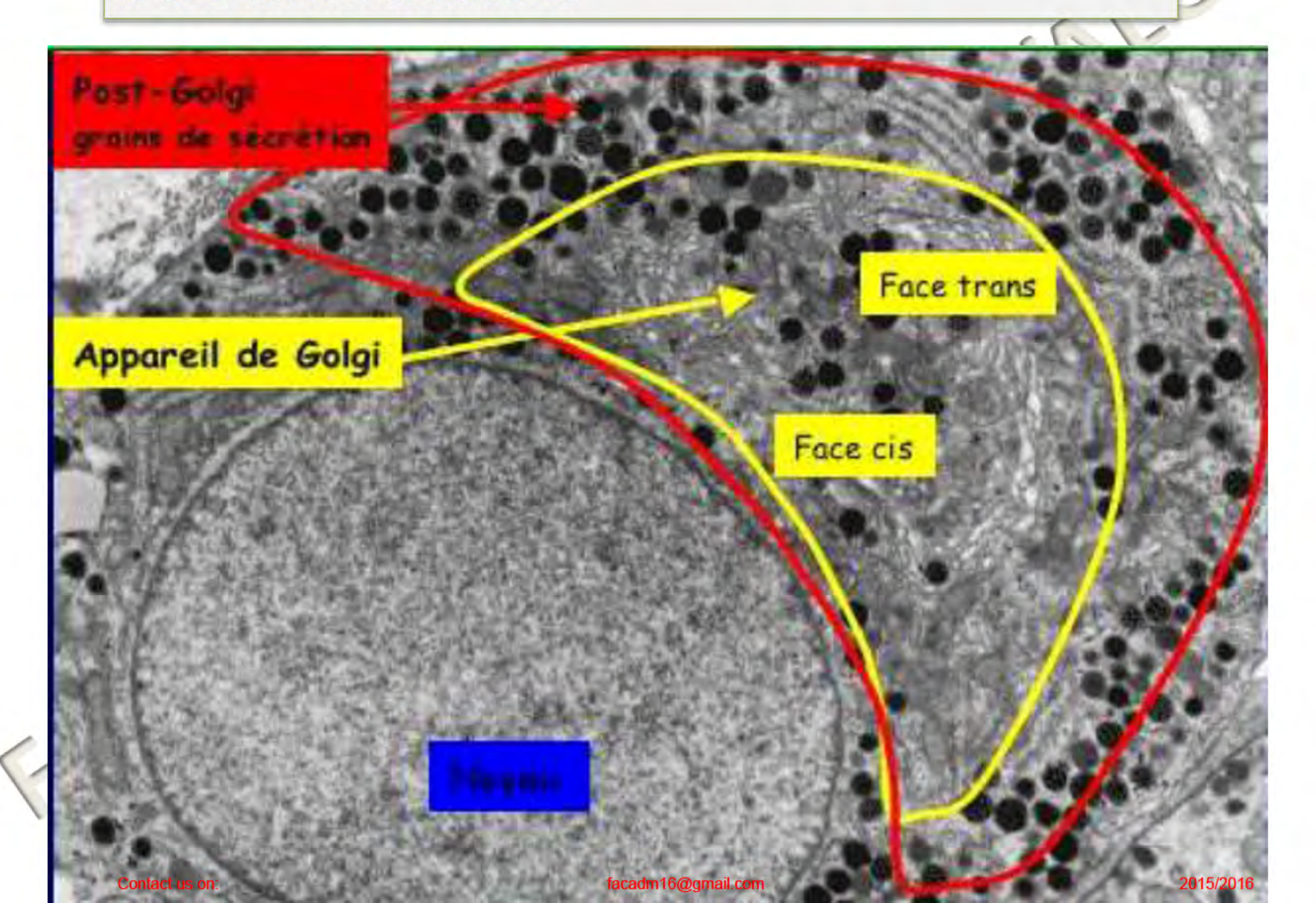
Le produit destiné à la **sécrétion régulée** subit une maturation **post – golgienne** grâce à l'action de protéases . Cas des hormones , neurohormones et enzymes digestives



La pro-insuline est ensuite transloquée dans l' Ap .Golgi puis les granules de sécrétion. le clivage protéolytique de la pro-insuline par des endoprotéases donne naissance à une molécule dỉnsuline biologiquement active



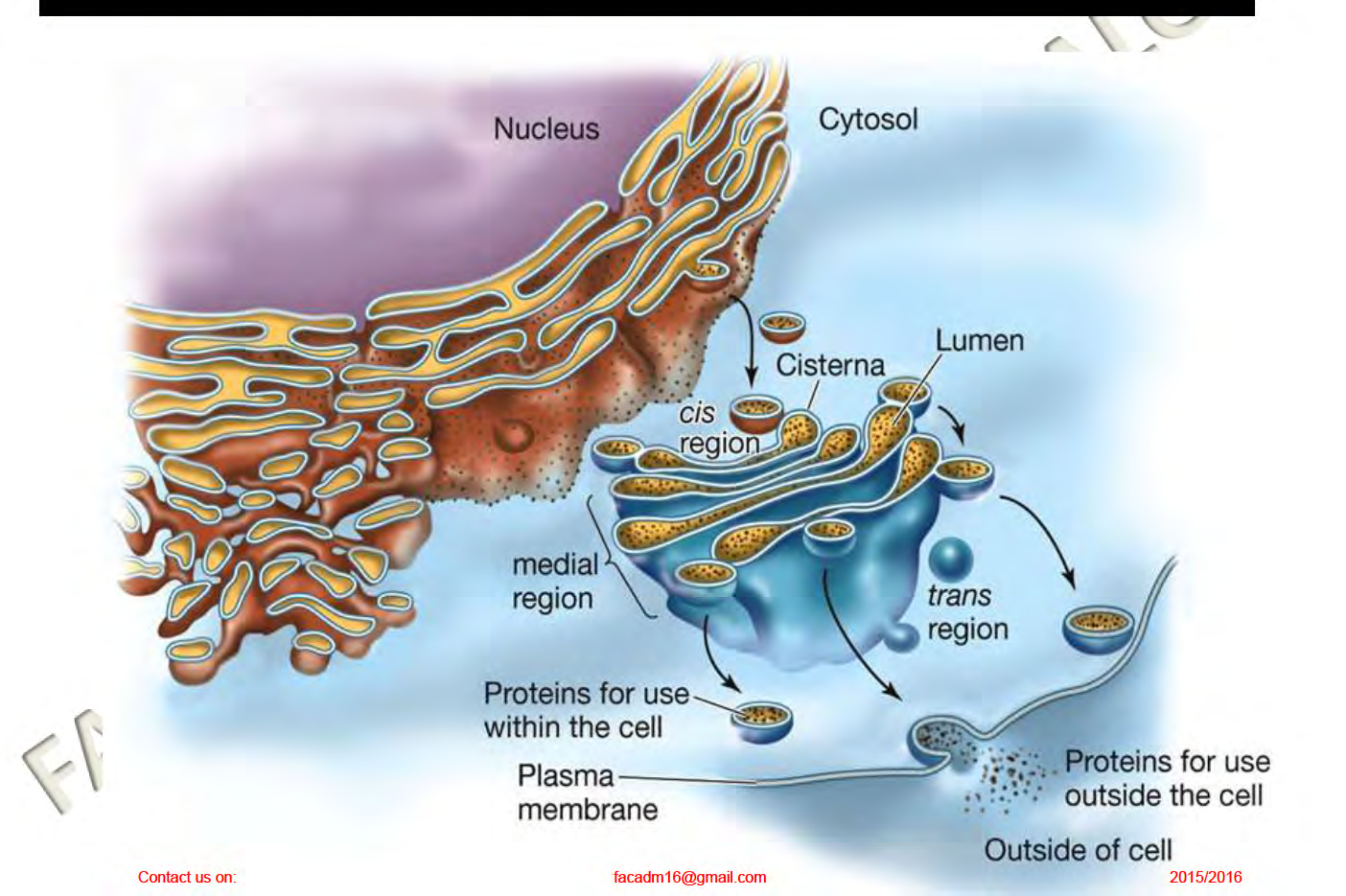
Aspect électronique du compartiment post golgien d'une cellule endocrine

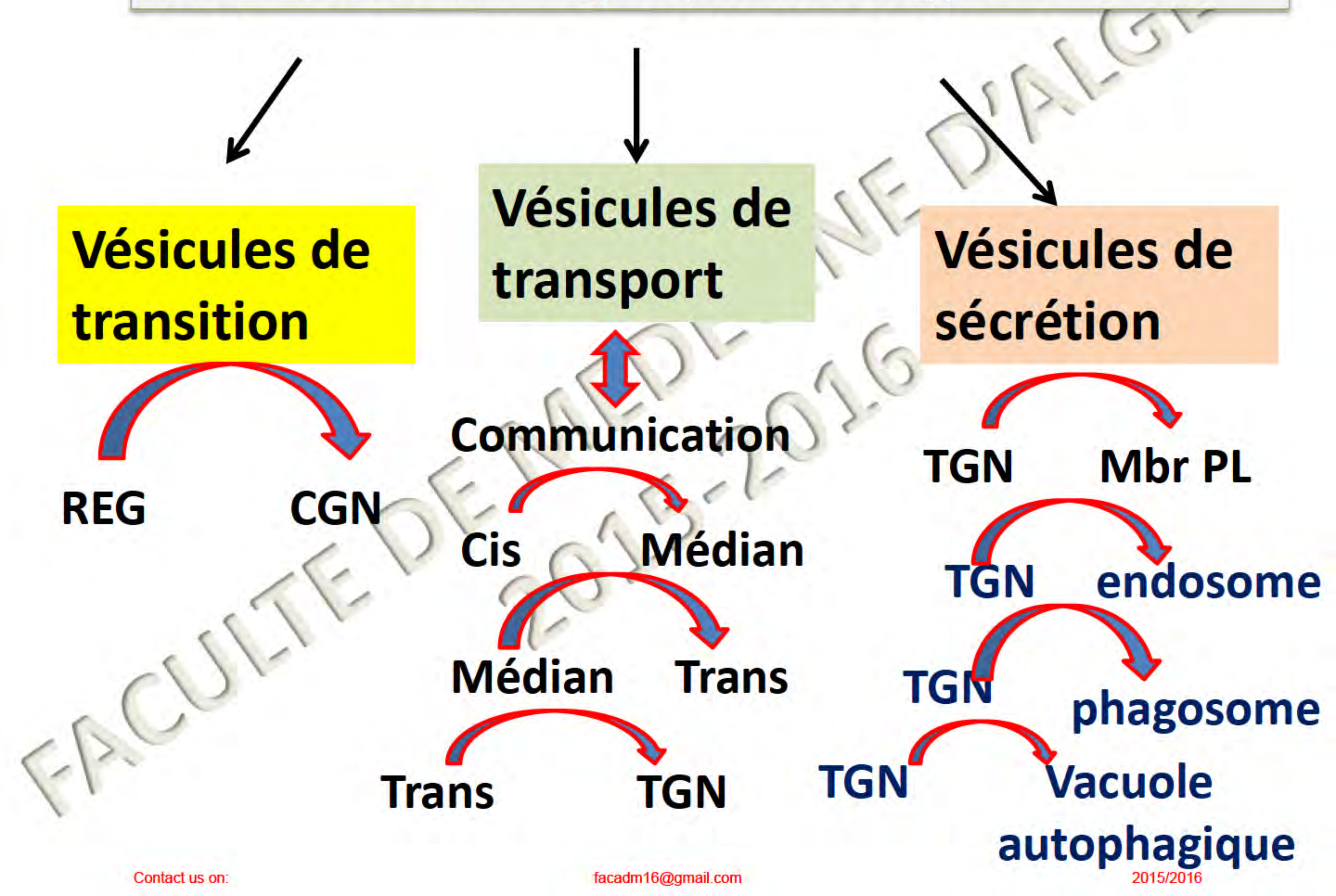


Emballage

Adressage

L'appareil de golgi gère la distribution des protéines dans la cellule en les emballant dans des vésicules




Ces vésicules sont regroupées en 3 types :
Vésicules de transition
REG
CGN
Vésicules de transport
Communication
Cis
Médian
Médian
Trans
Trans
TGN
Vésicules de sécrétion
TGN
Mbr PL
TGN
endosome
TGN
phagosome
TGN
Vacuole autophagique

Emballage

Les vésicules portent un **revêtement spécifique** nécessaire pour le bourgeonnement

Présence de **protéines transmembranaires** pour la reconnaissance entre compartiments



Coatoméres
(Cop I et Cop II)

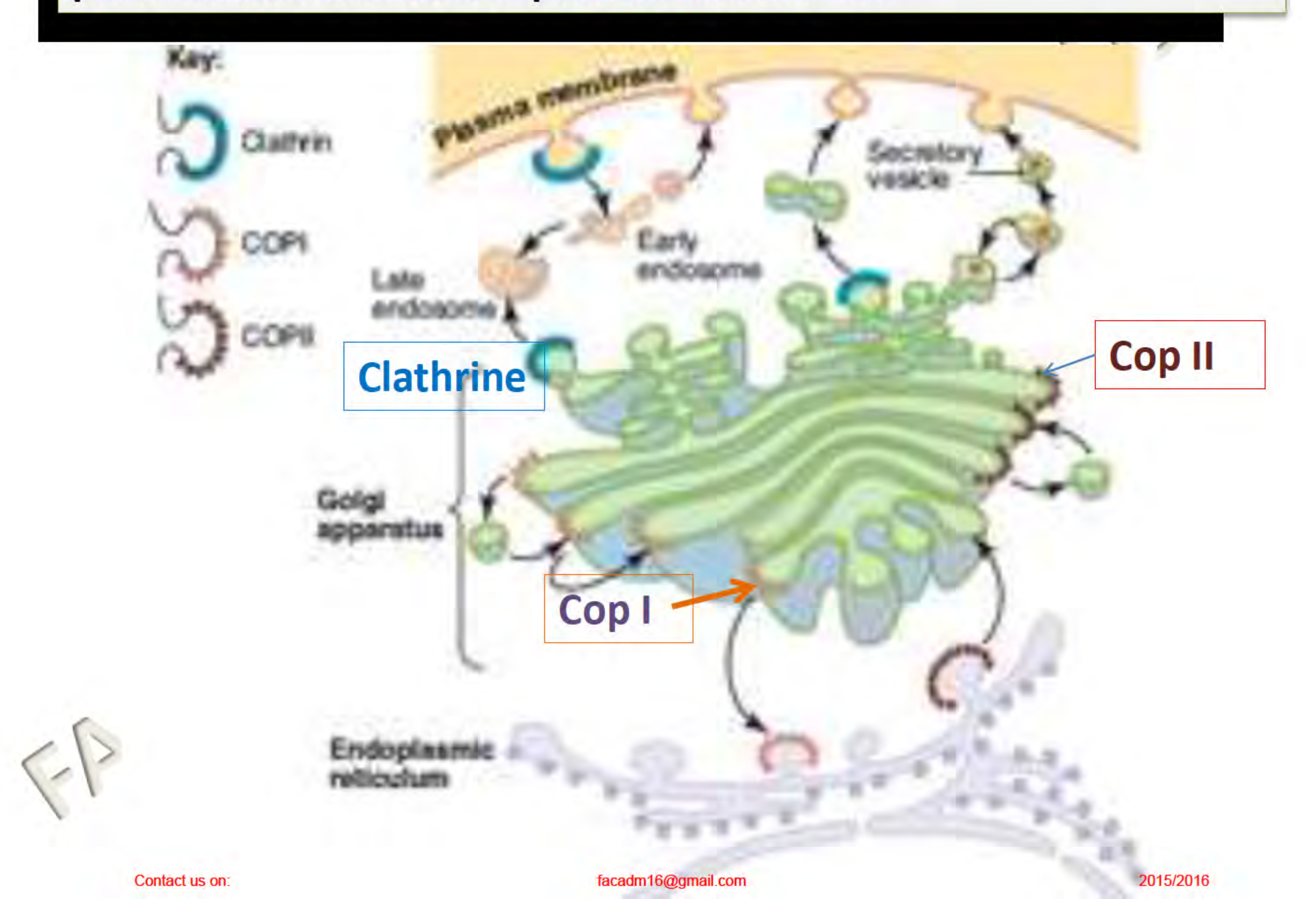




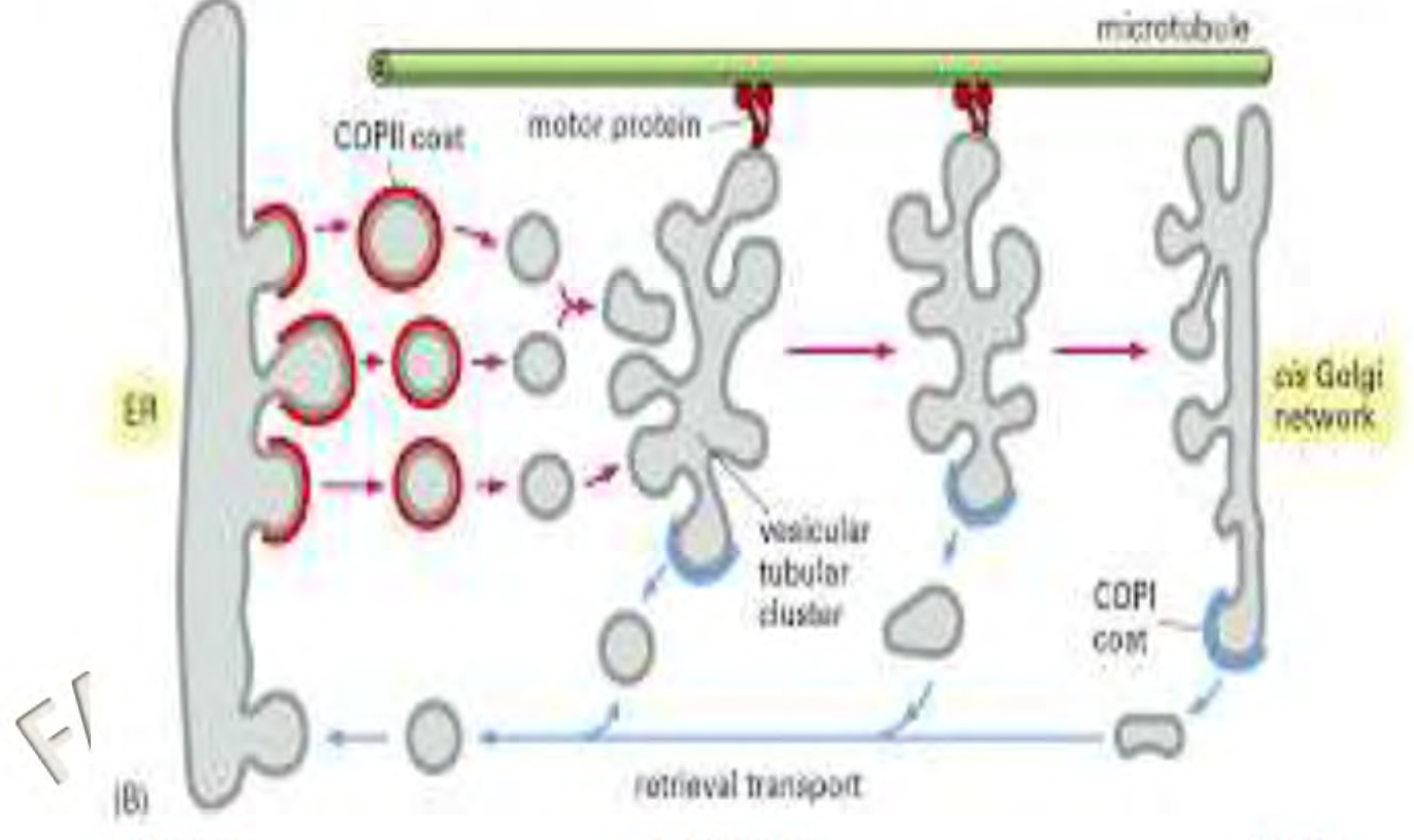
V .SNARES

T .SNARES

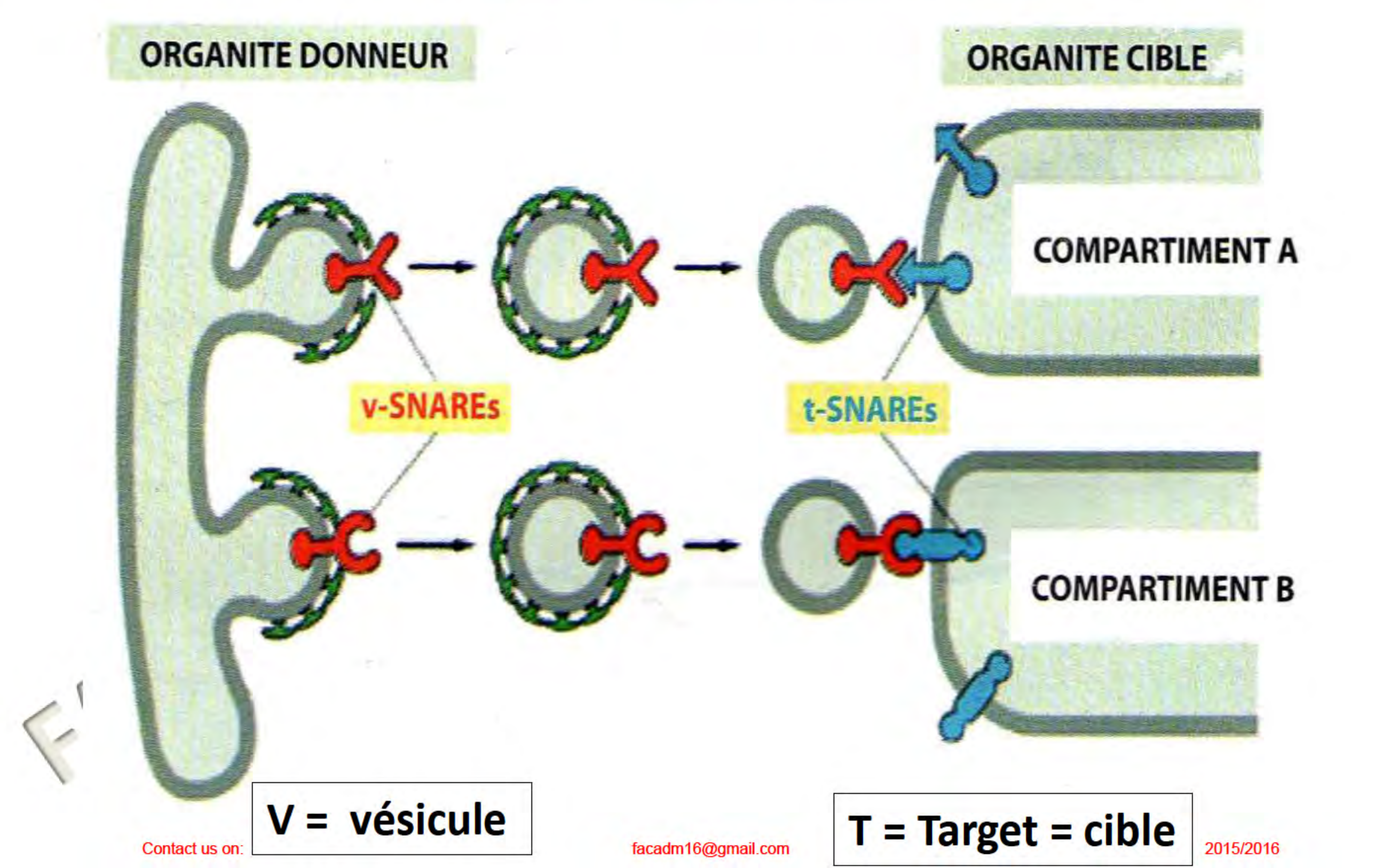
Le revêtement est indispensable pour le bourgeonnement à partir des différents compartiments du SEM



Les protéines Cop II revêtent les vésicules de transition alors que les Cop I revêtent les vésicules de retour

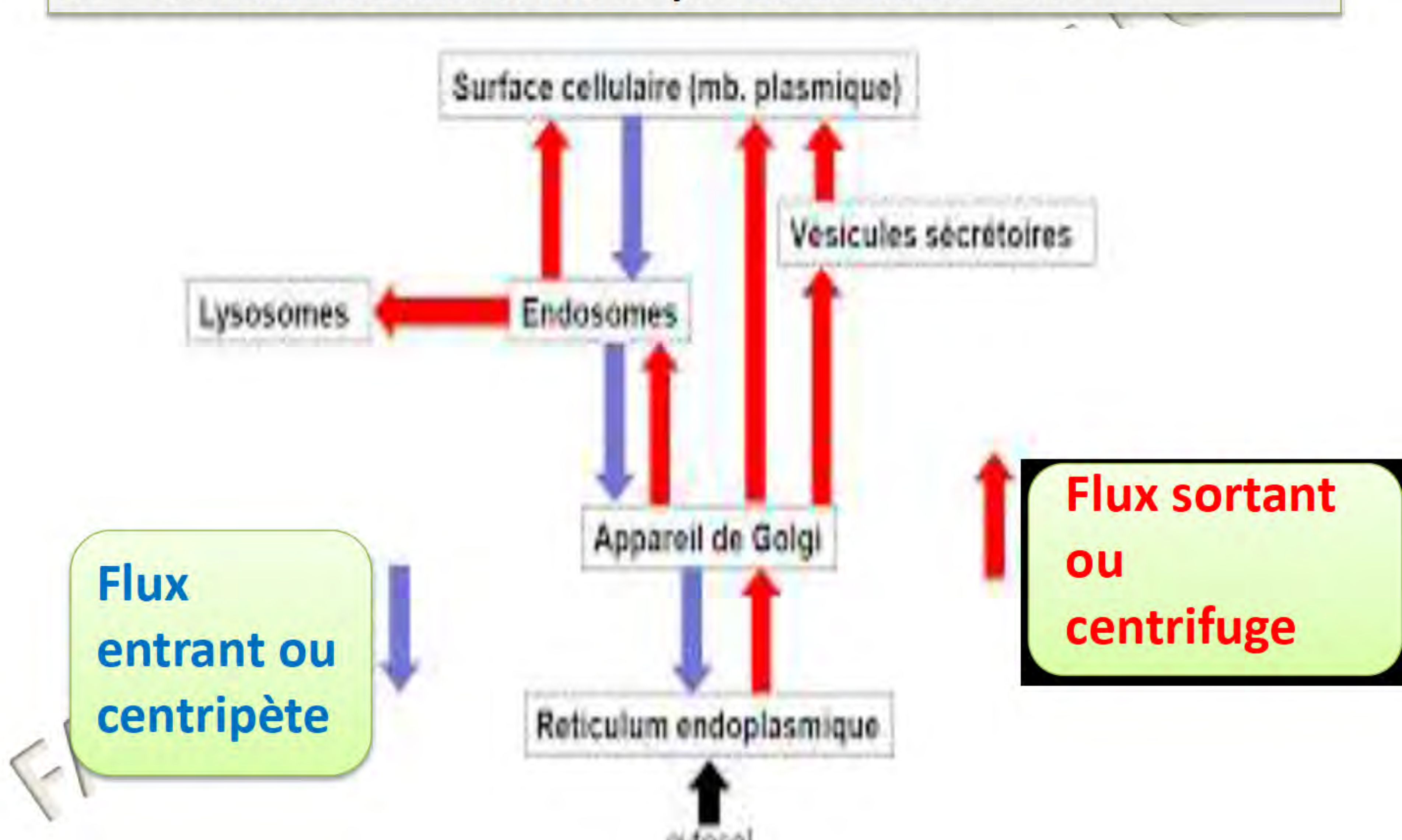


Les SNAREs ; protéines de reconnaissance puis fusion membranaires (schéma 17 p.42 complément)

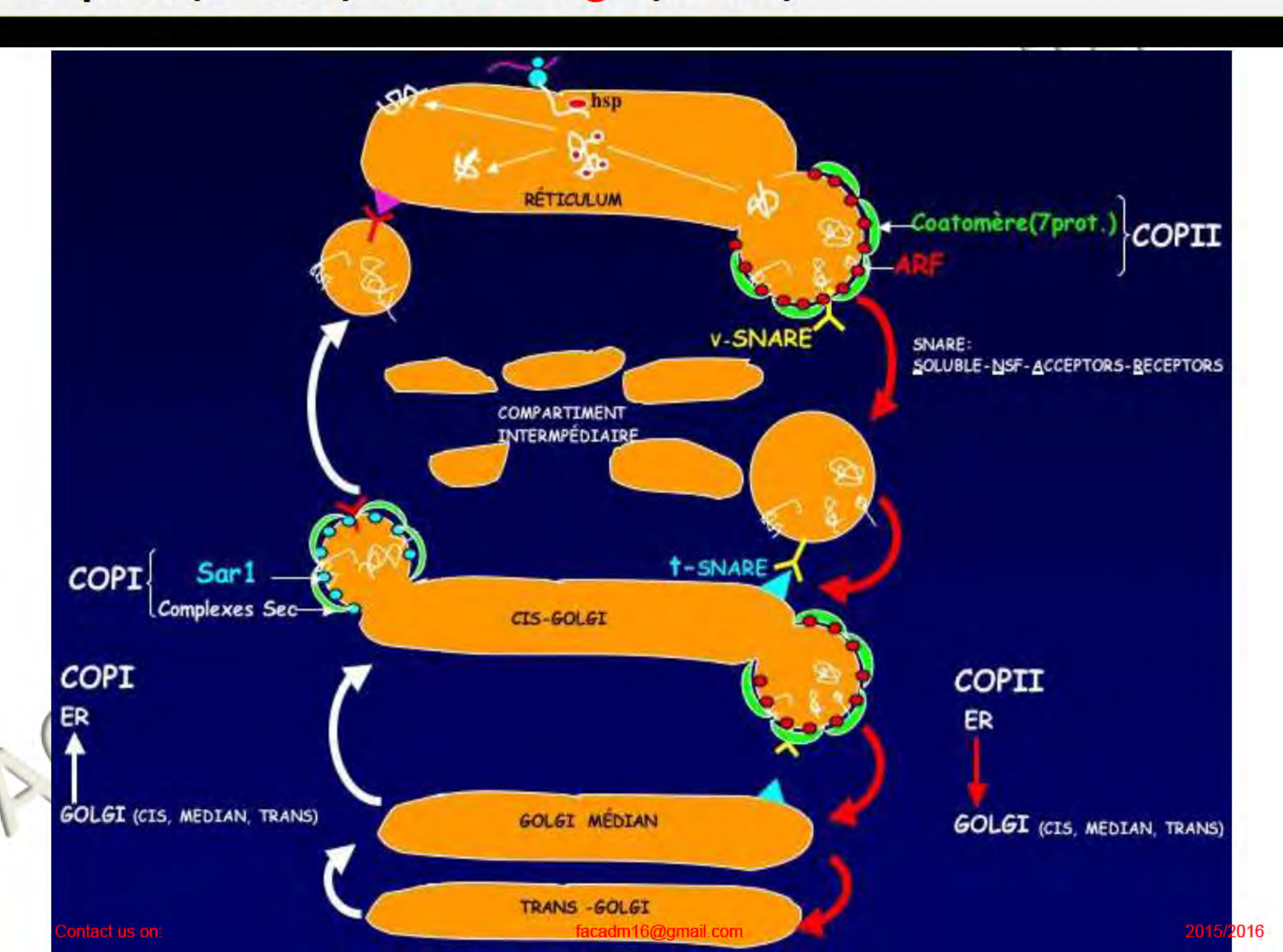


Objectif 4 - Décrire les modalités d'interactions possibles entre les compartiments du SEM et déduire la Notion de flux membranaires

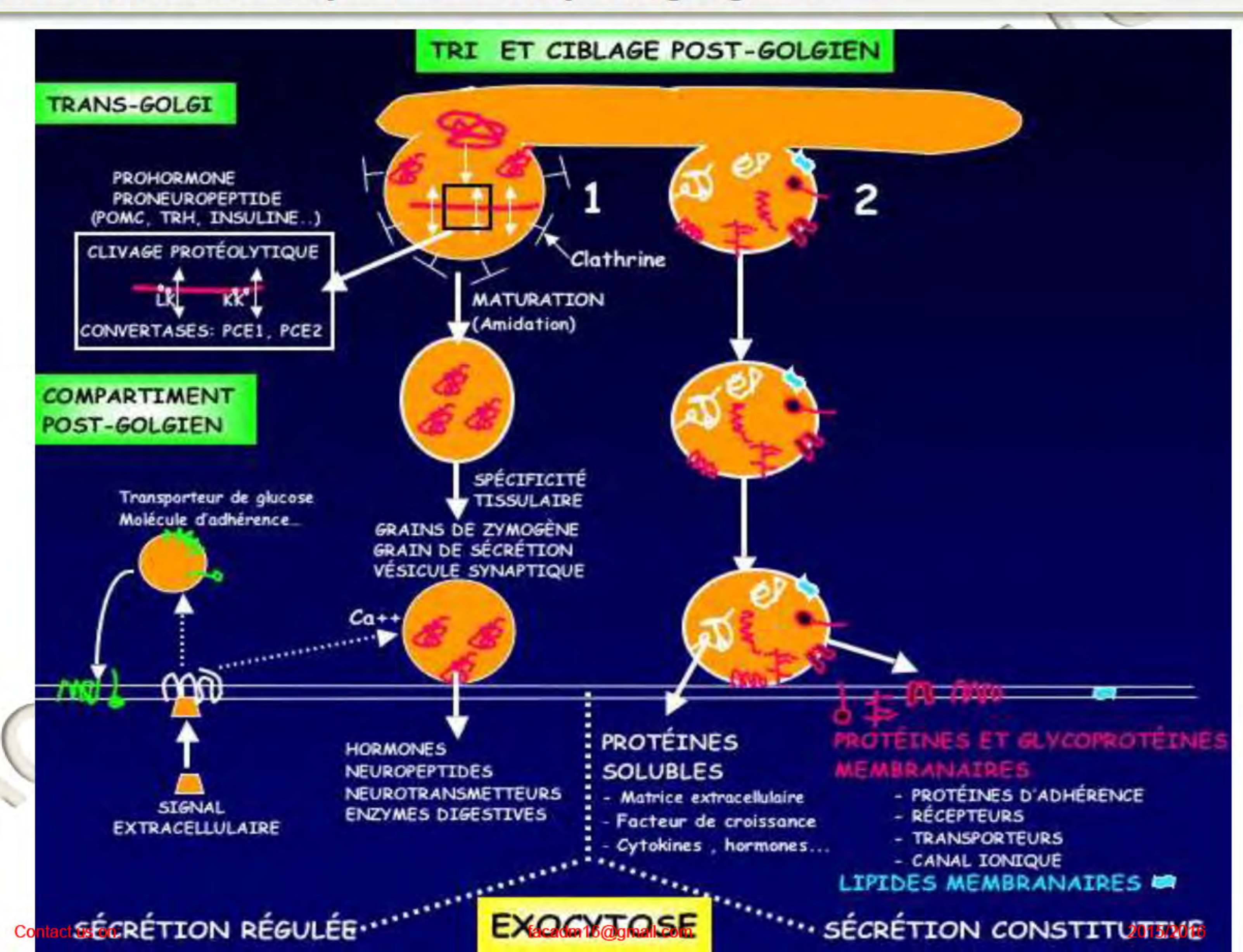
Le trafic vésiculaire entre les compartiments du SEM réalise un Flux membranaire vectoriel permanent bidirectionnel



Le transport des protéines solubles et membranaires constitue des **flux** membranaires vectoriels et **permanents bidirectionnels** centripète (entrée) et **centrifuge** (sortie)



Après le tri , le TGN assure l'emballage et l'adressage des protéines aux compartiments post golgiens



La nature et le rôle du contenu des vésicules de sécrétion destinées à l'exportation (exocytose) varie selon le type cellulaire

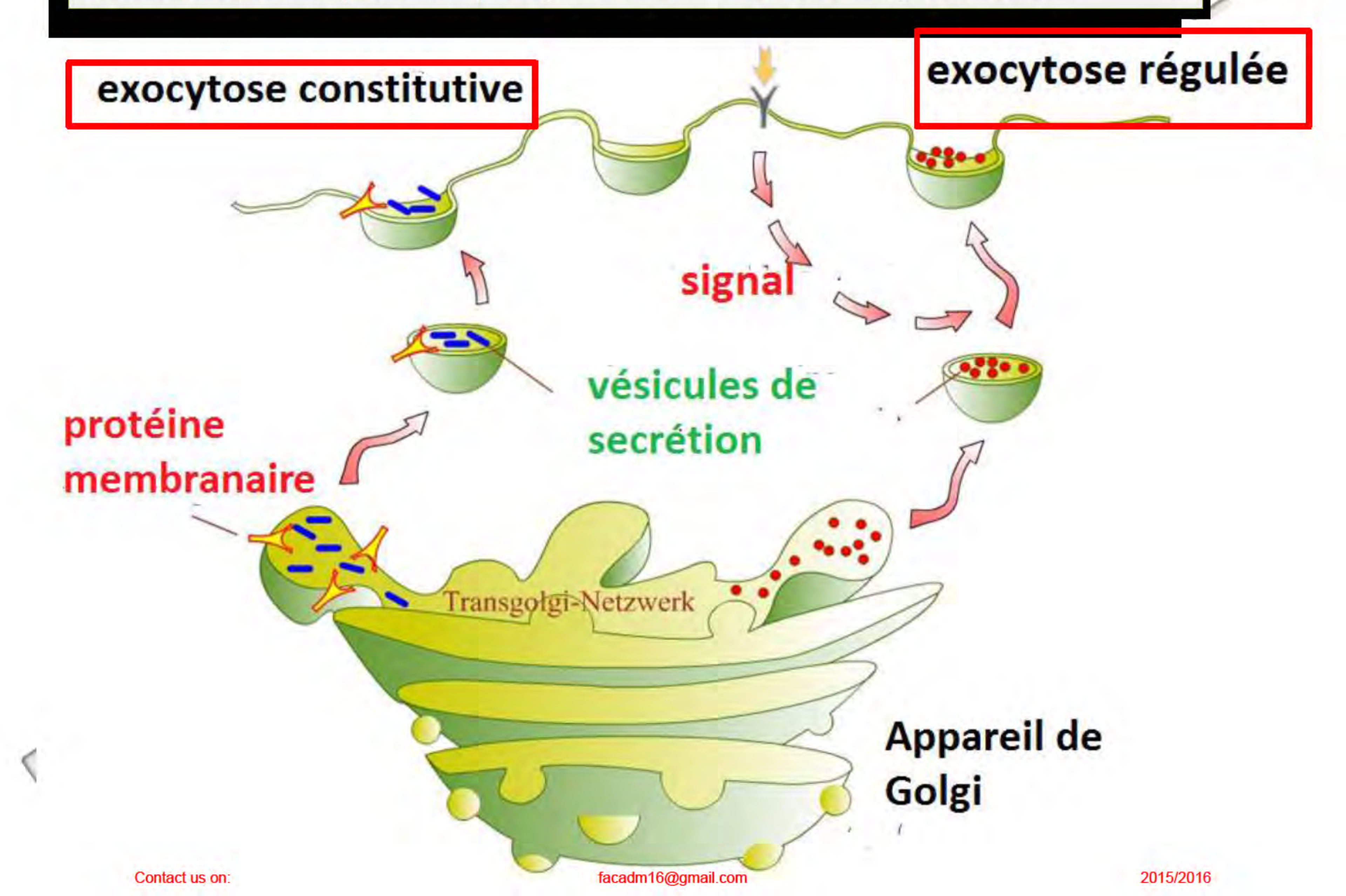
Neurohormones → **Vasopressine**, **Ocytocine**

Enzymes pancréatiques → **Trypsine**, **chymotrypsine**

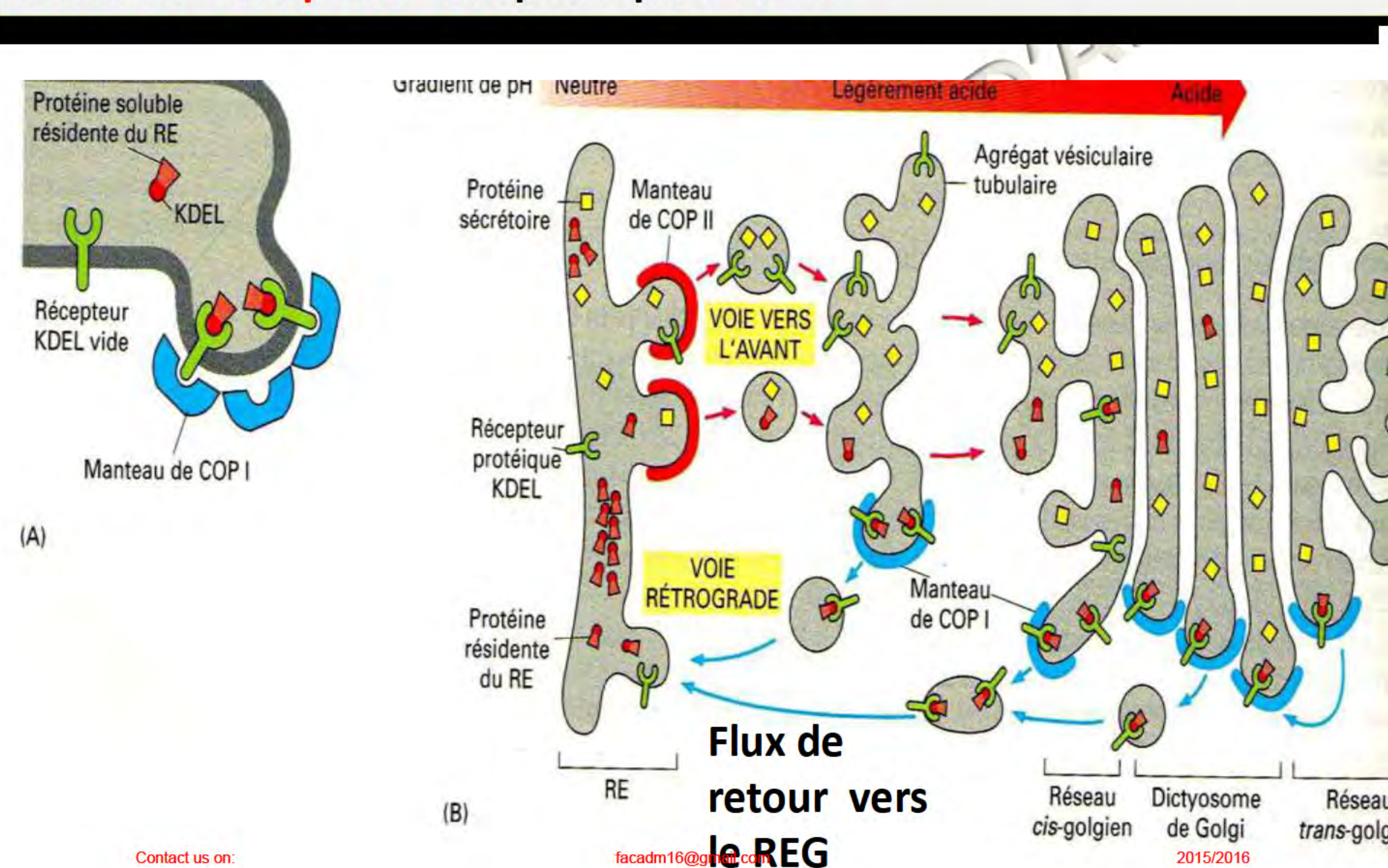
hormones → Glucagon, Insuline

Composants de la MEC → **Protéoglycannes**, **collagénes**

Les protéines membranaires et solubles sont adressées à la membrane plasmique par deux voies d'exportation



Chaque protéine porte une séquence permettant sa restitution à son compartiment d'origine : la **séquence KDEL** est celle qui permet la **restitution des protéines** spécifiques **au RE**



Flux de retour vers le REG

Interactions fonctionnelles entre les compartiments

Tableau p. 41 et schéma 16 p. 40

Voies centrifuges

- RE ⟶ CGN par des vésicules de transition à COPII

CGN - - -> TGN par des vésicules de transport à COP II

Voies d'exocytose constitutive

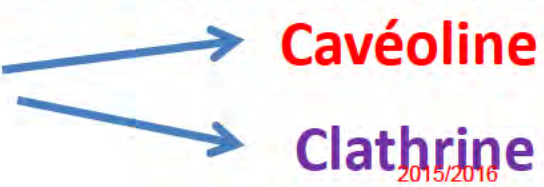
- Voies d'adressage à la membrane plasmique à partir du TGN :

Renouvellement des composants de la MP
Renouvellement des composants de la MEC
} Vésicules de sécrétion lisses

Renouvellement des microdomaines / rafts ⟶ cavéoline

- Voies d'adressage à la Mbr . PL à partir de l'endosome tardif:

Renouvellement des récepteurs à la MP ⟶ Cavéoline ; ⟶ Clathrine



Voie d'exocytose régulée

▪Voie d'adressage à la membrane plasmique à partir du TGN :

Libération de produits matures ; hormones , neurohormones , enzymes digestifs ....

Renouvellement des composants de la MB . PL

} Clathrine

Voies de digestion intracellulaire

▪Voie d'adressage à partir du TGN

Bourgeonnement de vésicules de sécrétion à contenu enzymatique les vésicules à hydrolases recouvertes de clathrine

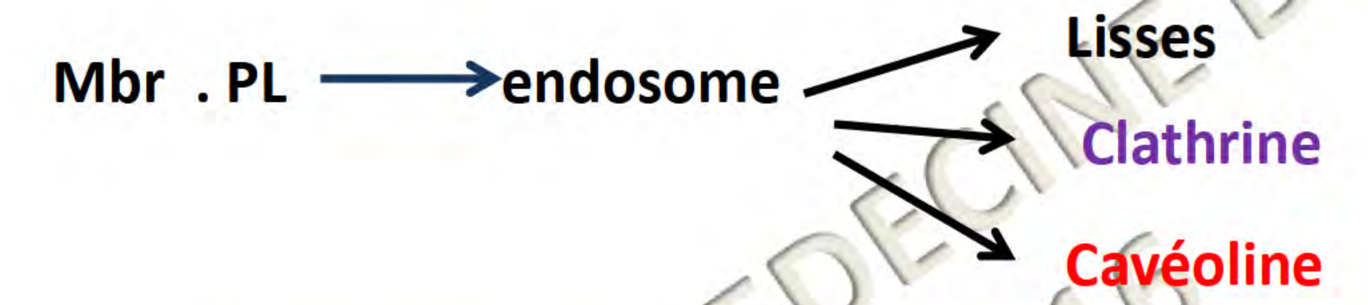
→ endosomes

→ Vacuole autophagique

→ Vacuole héterophagique ou phagosome

Voies centripètes

- Voie d'adressage à partir de la membrane plasmique



- Voie de recyclage des récepteurs M6P à partir de l'endosome

Endosome tardif → TGN clathrine

- Voies de retour des protéines résidentes du REG

TGN → CGN vésicules de transport à COP I

CGN → REG Tubules à COPI